

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE GRANADA

# PROCESOS VIRICOS LENTOS

DISCURSO LEIDO EL DIA 28 DE ENERO DE 1978

EN EL ACTO DE RECEPCION PUBLICA POR EL

Prof. Dr. GONZALO PIEDROLA ANGULO

Y CONTESTACION POR EL

Prof. Dr. MARINO GALLEGO BURIN



GRANADA

1978

**DISCURSO DEL  
PROF. DR. GONZALO PIEDROLA ANGULO**

Excmo. Sr. Presidente.

Excmos. e Ilmos. Sres.

Ilmos. Sres. Académicos.

Señoras, amigos y compañeros.

No mis méritos sino vuestra generosidad, me proporciona el alto honor de ser hoy recibido en esta Real Academia de Medicina de Granada, y en consecuencia, han de ser mis primeras palabras de agradecimiento por el inestimable beneficio y satisfacción que me habéis proporcionado. Por ello, quisiera hacerme merecedor de vuestra confianza para servir doblemente a esta Academia y a todos vosotros, que con vuestra gran personalidad científica formáis parte de esta docta Corporación.

En este momento, vienen hoy a mi mente, nombres tan insignes como los de D. José Pareja Yévenes, D. Juan y D. Bonifacio Sánchez Cózar, D. José García Bengoa, D. Antonio Torres López, D. Miguel Guirao Gea y tantos otros ya desaparecidos, así como muchos de los aquí presentes, que los oí mencionar desde mi niñez en el hogar, con reverencia y admiración, al pensar que ingreso en esta Ilustre Academia donde varones de perfiles científicos tan marcados, han ocupado sus sillones, expresando sus ideas y conocimientos y contrastando sus experiencias.

Sé que al honrarme a mí, no solamente reparásteis en mis modestos tributos personales, sino que quisisteis honrar a mis Maestros, alguno de los cuales hoy felizmente me acompaña y a un Departamento de la Facultad de Medicina, porque bien es sabido que la obra del hombre no es nunca una labor aislada, sino un gigantesco, difícil y lento trabajo de equipo; a este conjunto multidisciplinario de queridos compañeros, debo en gran parte el haber desarrollado la dura y penosa tarea del quehacer científico diario.

Por ello, mi agradecimiento personal a todos y cada uno de los ilustres Académicos, que no puedo expresarlo más que ofreciendo mi trabajo, mi entusiasmo y mis horas de estudio, en aras de la Corporación que debe velar por conservar e incrementar la Salud de los sanos, atender cada vez mejor a los enfermos y rehabilitar a los disminuídos, en esa colectividad a la que nos debemos.

Este agradecimiento quiere ser especial en las personas de los ilustrísimos señores Académicos Dres. Miguel Guirao Pérez, Manuel Fidel Santaolalla y Marino Gallego Burín, que me presentaron para solicitar este sillón Académico, y muy en especial, a este último por el honor que me otorga al responder a este mi discurso de ingreso. La amistad entrañable y fraternal que le ha unido durante toda su vida a mis padres, queda así perpetuada y reforzada con este nuevo lazo.

Es norma en estos casos, y para mí se convierte en cariñosa realización, tener un recuerdo para el antecesor en el sillón, en este caso el Prof. Dr. D. Vicente Callao Fábregat, prematuramente desaparecido de entre nosotros. Don Vicente realizó sus estudios en la ciudad de Valencia, donde fue alumno interno por oposición de la asignatura de Fisiología e Higiene, obtuvo el Premio Extraordinario de la Licenciatura, Médico por Oposición del Cuerpo de Sanidad Nacional y del Cuerpo de Baños, Médico Interno de la Cátedra de Higiene y Ayudante de la Cátedra de Microbiología e Higiene de aquella Facultad. Cursó la Licenciatura en Farmacia obteniendo el título de Doctor y obtuvo por Oposición la Cátedra de Microbiología de la Facultad de Farmacia de Granada, que desempeñaba simultáneamente con la Jefatura de la Sección de Epidemiología del Instituto Provincial de Sanidad. Académico corresponsal de la Real y Nacional Academia de Medicina, el 17 de Abril de 1955 leyó su discurso de ingreso como Académico de esta casa, ocupando el sillón número 29 que a su vez había poseído D. Andrés López Prior. Nuestro más respetuoso recuerdo para el gran Microbiólogo, al que vengo a suceder en este honroso sillón de la Academia.

Pero antes de comenzar mi discurso quisiera hacer constar con orgullo que, hijo de padres granadinos, nací en Granada y en ella he pasado mis primeros años; en esta sin par ciudad que con tanta brillantez como erudición, supo cantar en sus "Paseos por Granada" el Padre Juan de Echevarria; que subyugó, aprisionando de por vida con sus encantos a Washington Irving; que más modernamente ha hecho vibrar con su mejor prosa lírica a Amós de Escalante y que, a todos los que la visitan les imprime en lo más

profundo de su alma un recuerdo exaltado, una evocación perenne y una deslumbradora admiración.

De estas tierras granadinas y de esta gloriosa Facultad de Medicina, yo he procurado e intentado recoger en lo íntimo de mi ser, las virtudes envidiables de seriedad en el estudio y en la investigación, y una gran vocación por la enseñanza a fin de encender la antorcha, tanto con las clásicas como con las más nuevas enseñanzas, a las sucesivas generaciones del alumnado.

Siempre resulta tarea difícil el escoger el tema a desarrollar en el discurso de ingreso y mucho más cuando el auditorio está constituido por eminentes especialistas de todas las ramas del saber médico y sanitario. Por ello nos decidimos por el estudio de uno de los problemas más difíciles, más apasionantes y con más futuro de la microbiología médica moderna: Los procesos morbosos, cuya causa son los denominados, desde hace unos años, "VIRUS LENTOS".

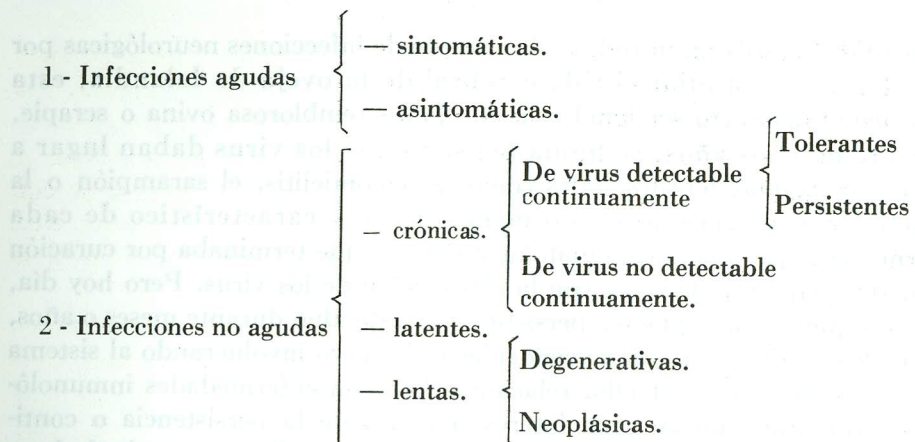
En 1954, Sigurdsson introdujo el concepto de infecciones neurológicas por virus lentos al estudiar el rida cerebral de la oveja de Islandia; esta enfermedad demostró ser igual a la encefalitis temblorosa ovina o scrapie. Durante muchos años, se había pensado que los virus daban lugar a infecciones agudas febriles, tales como la poliomielitis, el sarampión o la viruela; tras un período más o menos breve y característico de cada enfermedad, aparecía la sintomatología clínica, que terminaba por curación o muerte, pero en todo caso, con la eliminación de los virus. Pero hoy día, sabemos que los virus pueden persistir en el individuo durante meses o años, pudiéndose activar por causas conocidas o no, pero involucrando al sistema inmunocompetente y por ello, relacionándose con enfermedades inmunológicas o tumorales de un gran interés. La idea de la persistencia o continuidad de la infección no es nueva en la patología infecciosa, y desde hace mucho tiempo se conocen ejemplos dentro de los campos bacterianos (lepra, fiebre tifoidea), de las rickettsias (enfermedad de Brill), de las clamydias (psitacosis) y de los protozoos (paludismo). Incluso la presencia del herpes recidivante, era un claro y bien conocido ejemplo de persistencia viral.

El concepto de persistencia viral o continuidad de la infección, conlleva una situación entre el virus y el huésped cuyos determinantes principales serán:

- Por parte del virus: — La forma del virus.
- La existencia de partículas defectivas virales.
- El mecanismo de diseminación en el huésped.
  
- Por parte del huésped: — La antigenicidad.
- Los efectos directos sobre el sistema inmune.
- Factores genéticos.
- Edad.
- Madurez y competencia del sistema inmune.
- Tipo de células infectadas por el virus.
- Presencia de otras enfermedades.

Los resultados de la interacción de estos factores pueden ser diversos: puede llevar a graves o fatales enfermedades, o quedar totalmente silentes de por vida, o cursar con períodos de actividad-latencia.

Por ello, podríamos hacer una primera clasificación de las enfermedades virales en:



Las diferencias entre estos grupos, que exponemos en el grabado adjunto, y aparte las infecciones agudas, serían las siguientes. En las infecciones *crónicas*, el virus va a causar una afección clínica no recidivante con un período de incubación no demasiado extenso. Puede que el virus se detecte continuamente (VDC) en los tejidos o humores del individuo, bien tras un episodio agudo de enfermedad (rubeola congénita, hepatitis HBs), bien como consecuencia de un defecto del sistema inmune tras la infección (coriomeningitis linfocitaria, vease más adelante). A estas dos variedades de infección crónica las llamaremos respectivamente tolerante y persistente. En la infección crónica, no siendo detectable el virus continuamente existirá un cuadro clínico y tras él, y sin ninguna sintomatología, podría a intervalos detectarse el virus. Esto ha sido demostrado en los adenovirus por Rowe (1953), Israel (1962) y Basnight (1971), comprobándose que, en una de cada  $10^8$  células de las adenoides o amígdalas, permanece el virus.

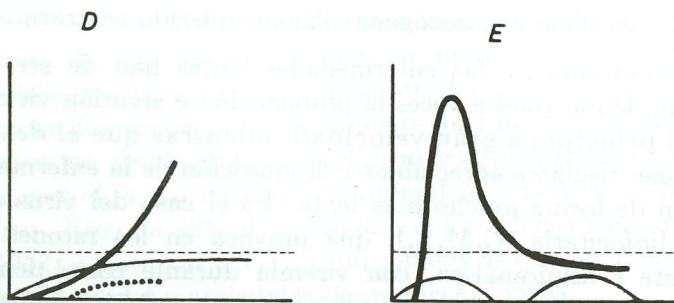
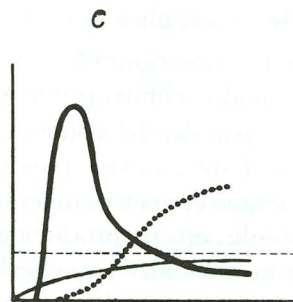
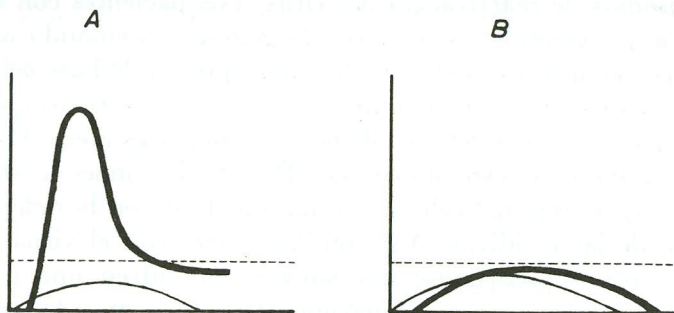
La infección *latente* la diferenciamos de la crónica en que cursa con intervalos de aparición clínica y del virus, y desaparición de ambos. Es bien conocido el caso del herpes simplex o herpes labial. El virus del herpes simplex ha infectado ya a la mayoría de la población en la adolescencia. Puede causar encefalopatías en recién nacidos y cepas genitales se encuen-

tran ligadas al cáncer epinocelular de cuello de útero. Sin embargo, la más frecuente secuela es que, tras la infección inicial, un 20% de la población tiene episodios de reactivación del virus. Los pacientes con aftas recurrentes, en cara o genitales, tienen por lo general, circulando altos niveles de anticuerpos neutralizantes, y una buena respuesta de base celular. Entre un episodio y otro de reactivación, el virus parece residir en las células ganglionares nerviosas del área de la piel o mucosas afectadas, no se sabe si integrado o no, en el genoma celular. Pero se desconoce totalmente el papel que juega la inmunidad celular y humoral, tanto en la defensa como en la aparición de las recidivas. Algo similar ocurre con el virus de la varicela-herpes zoster, suponiéndose que sujetos que sufren una depresión de la inmunidad celular, por enfermedades (Hodgkin, etc...), tratamientos con esteroides, o por disminución de las defensas (ancianos, hiponutridos, etc.) desarrollarán la afección zoster, tras muchos años de latencia del virus de la varicela, en las células de los ganglios raquídeos.

Por último, quedarían las infecciones *lentas*, que tras un largo período de latencia dan lugar a un cuadro clínico progresivo y casi siempre fatal, bien de tipo neofornativo (integración del genoma vírico en el genoma celular), bien de tipo degenerativo. Este a su vez, puede aparecer tras una antigua infección viral (viropatías lentas *convencionales* de Brody y Gibbs —1976—, por virus del sarampión, rubeola, etc.) o producidas por unos virus con unas características fisicoquímicas inusuales y que se han denominado virus *no convencionales*. De estos procesos, es de los que queremos hoy discutir los problemas que plantean, pues pese al interés de las infecciones crónicas latentes, y no digamos, oncógenas, hemos querido centrarnos en las lentas.

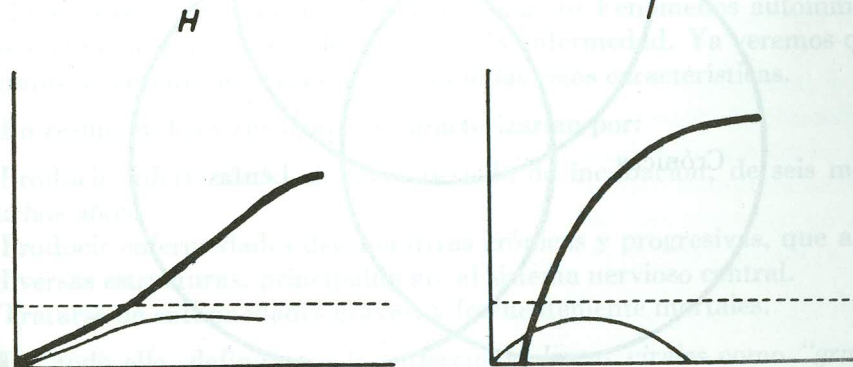
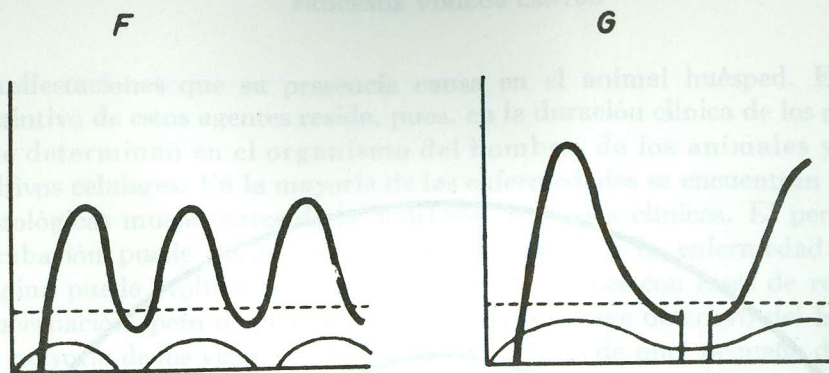
No necesariamente las enfermedades lentas han de ser infecciones de progresión lenta, pues a veces la propagación e invasión vírica se producen desde el principio a gran velocidad, mientras que el desarrollo de las alteraciones tisulares apreciables y la aparición de la enfermedad clínica, se producen de forma mucho más lenta. Es el caso del virus de la coriomeningitis linfocitaria (C.M.L.), que provoca en los ratones una infección persistente y asintomática, con viremia durante corto tiempo hasta que contraen una enfermedad hemolítica y una nefritis, ambas por lesiones autoinmunes. Algo semejante ocurre en la plasmocitosis vírica del visón, como se verá más adelante.

El carácter lento de estos virus es una apreciación que el investigador hace; no es algo intrínseco del virus, sino más bien se refiere a las



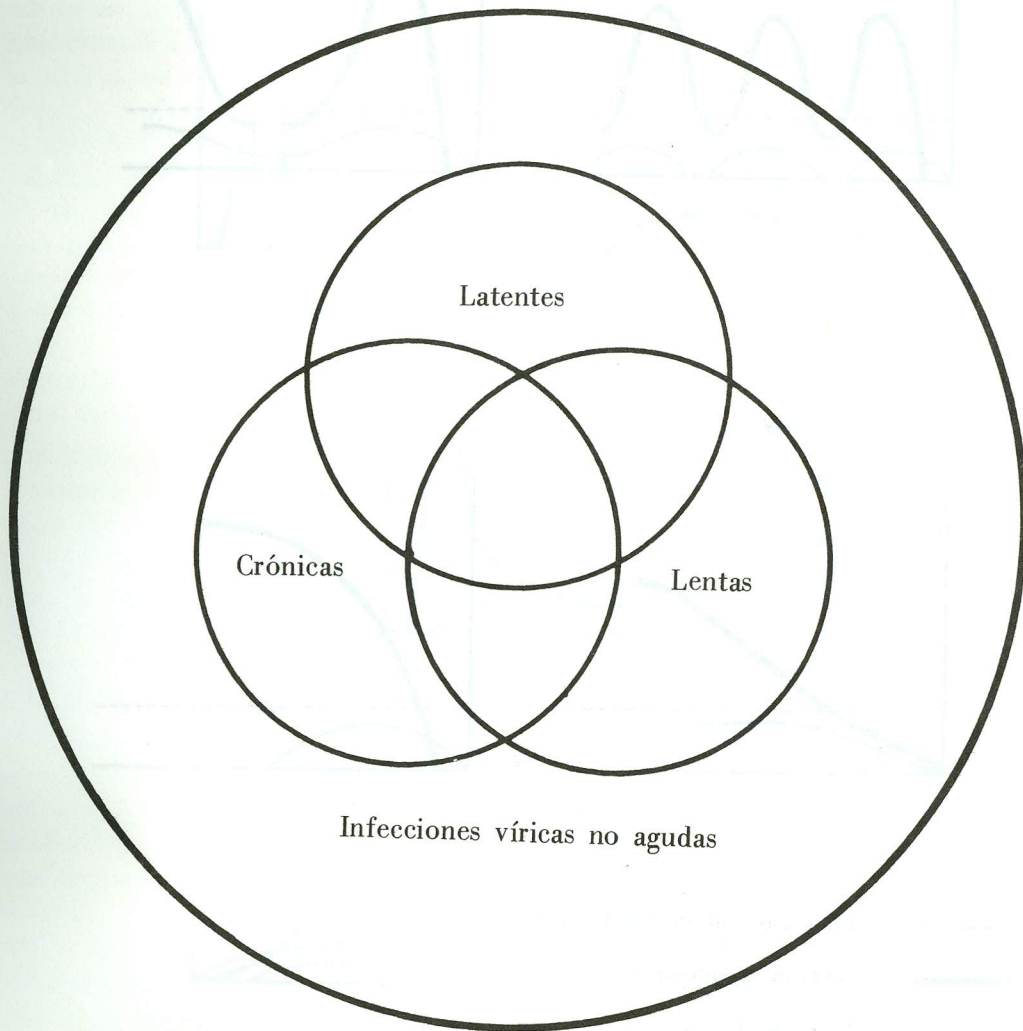
Las infecciones virales:

- A. Infección aguda sintomática.
- B. Infección aguda asintomática.
- C. Infección no aguda, crónica, tolerante.
- D. Infección no aguda, crónica, persistente.
- E. Infección no aguda, de virus no detectable continuamente.



- Umbral de enfermedad aparente
- Curso de la enfermedad
- Aparición de virus
- ..... Anticuerpos

- F. Infección no aguda, latente.
- G. Infección no aguda, lenta, degenerativa, tras una antigua infección viral.
- H. Infección no aguda, lenta, degenerativa, por virus no convencionales.
- I. Infección no aguda, lenta, neoplásica.



Interacción entre los distintos tipos de infecciones víricas no agudas (Jack,1974).

manifestaciones que su presencia causa en el animal huésped. El rasgo distintivo de estos agentes reside, pues, en la duración clínica de los procesos que determinan en el organismo del hombre, de los animales y en los cultivos celulares. En la mayoría de las enfermedades se encuentran lesiones histológicas mucho antes de la aparición de signos clínicos. El período de incubación puede durar meses, e incluso años, y la enfermedad que se origina puede evolucionar progresivamente, a veces con fases de remisión-exacerbación, pero de cualquier forma hay un grave deterioro del huésped. La mayoría de los virus "lentos" pasan los filtros de muy pequeño diámetro y con escasas excepciones son difíciles de aislar, cultivar e incluso transmitir a los animales de experimentación. De ahí la dificultad de su estudio.

Para Rhodes (1972) las características típicas de una enfermedad de progresión lenta por virus serían: 1) Infección persistente (tolerada) a menudo con tenaz viremia. 2) Coexistencia de virus y anticuerpos. 3) Incapacidad del anticuerpo para neutralizar el virus *in vivo*. 4) Predisposición genética. 5) Transmisión vertical e incidencia familiar. 6) Fenómenos autoinmunitarios y 7) Lento e inevitable desarrollo de la enfermedad. Ya veremos que en algunas de las enfermedades no se dan todas estas características.

En resumen, los virus lentos se caracterizarían por:

- Producir enfermedades de largo período de incubación, de seis meses a muchos años.
- Producir enfermedades degenerativas crónicas y progresivas, que afectan a diversas estructuras, principalmente al sistema nervioso central.
- Tratarse de enfermedades graves, y frecuentemente mortales.

Por todo ello, definiremos las *infecciones lentas virales* como "grupo de infecciones producidas por virus, caracterizadas por su largo período de incubación (meses a años), y por una lenta instauración de los síntomas clínicos, que de una forma grave y progresiva llevan a la muerte del sujeto. El virus en sí no es lento, ya que su ciclo celular es igual que en los otros virus; lo que es lento es el proceso que causa en el hombre o animales, debido a factores del propio virus, de la célula y de la respuesta inmunitaria del huésped. Por ello, preferimos hablar de procesos víricos lentos".

Nos limitaremos a estudiar mejor los que afectan al hombre, pero sin olvidar, que muchos de nuestros conocimientos y de los pasos de investigación que se están dando, se deben a hechos naturales y experimentales recogidos de las infecciones en diferentes animales, que nos ayudan a



comprobar mejor el papel que juegan los virus, las células y el sistema inmune en los procesos víricos lentos.

## PATOGENIA

Ya hemos dicho que existen unos factores del virus y unos del huésped. De éste, el mecanismo fundamental puesto en juego es el sistema inmunocompetente que incluye en estas enfermedades: el papel de los macrófagos, la producción de interferón, la producción de anticuerpos específicos a partir de linfocitos B y plasmocitos, y la producción de células linfoides T específicas.

Si a estos hechos le añadimos el concepto de patogeneidad celular de los virus "clásicos", comprenderemos los seis factores que favorecen la persistencia viral (Mims 1974). (La palabra persistencia la empleamos no en el sentido restringido de infecciones persistentes de nuestra clasificación antes citada, sino en el sentido de continuidad o acción retardada de la existencia de los virus en el interior de las células). Añadiremos algunos conceptos sobre el factor genético en las enfermedades lentas continuas o retardadas. Estudiaremos por tanto:

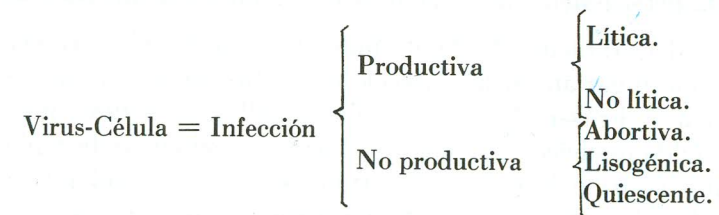
- 1) La baja o nula patogeneidad a la que tienden estos virus
- 2) Una respuesta ineficaz de la inmunidad humoral (anticuerpos)
- 3) Una respuesta ineficaz de la inmunidad celular
- 4) Las alteraciones en la respuesta al interferón
- 5) El papel de macrófagos y células linfoides
- 6) El factor genético del huésped.

### 1. LA BAJA O NULA PATOGENEIDAD A LA QUE TIENDEN ESTOS VIRUS

Los virus que dan infecciones retardadas tienden a causar unas mínimas alteraciones citopáticas, lo que es un factor importante a considerar. Así ocurre con el virus de la CML o de la leucemia murina y otros "budding" virus-RNA, es decir, que se eliminan por gemación de la célula huésped (Fenner, 1973). Entre ellos tendríamos la rubeola congénita (Rawls, 1968), el visna (Gudnadóttir y Palsson, 1965), el sarampión y la rabia que también podrían dar lugar a infecciones no citopáticas. También esto se ha demostrado para virus DNA, como es la permanencia del virus del herpes simplex en las células ganglionares nerviosas de la cadena dorsal (Stevens, 1972). Los adenovirus persisten durante años en el tejido linfático, bien integrándose en el genoma celular, bien por multiplicación lenta de pequeñas

cantidades en un pequeño número de células (Basnight, 1971); esto se ha demostrado incluso con algunos picornavirus. Por último, los papovavirus provocan unas afectaciones celulares muy lentas, así ocurre con el virus del polioma del ratón, del papiloma del conejo e incluso con los virus humanos de la verruga, que crecen en las células basales de la epidermis sin destruirlas, pero afectándolas a medida que se aproximan a la superficie de la piel.

Quizás podamos en este momento recordar cuáles son las posibilidades que existen en la interacción virus-célula en el ser vivo. Esta puede ser de dos tipos: Productivas, que dan lugar a nuevas partículas víricas o no productivas (Wildy, 1974):



El caso más conocido es la infección productiva lítica, en la cual, a través de una serie de pasos, se llega a la producción de nuevas partículas virales y a la muerte de la célula. Esto ocurre con numerosos virus distintos, como, por ejemplo, con los bacteriófagos de la serie 'T', cuando infectan *Escherichia coli*.

Algunos virus son capaces de infectar células, dando lugar a infecciones productivas no líticas; éstas son características de los virus tumorales RNA.

Un tercer modelo está constituido por las infecciones no productivas-abortivas en las cuales se expresan algunas funciones virales, pero no se forman nuevas partículas virales en la progenie.

Un cuarto tipo de infección es la lisogenia, de la cual el ejemplo clásico es el fago temperado lambda. En este caso, el DNA viral se integra covalentemente con el de la célula huésped y por lo menos algunas de las funciones virales están reprimidas, por lo que no se forma virus nuevo, aun cuando se pueden detectar algunas proteínas específicas por el virus. Este tipo de infección silente permite que se mantenga la replicación celular, pero como resultado de distintos estímulos que llegan a la célula lisogenizada o a su progenie, las funciones virales se pueden derreprimir, produciéndose un ciclo lítico.

Finalmente, debemos distinguir un tipo de infección no integrada quies-

cente, en la cual una partícula viral (o su genoma) queda retenida en una célula de forma no integrada, pudiendo expresarse o no.

Desde el punto de vista celular el virus puede no afectar en nada a la célula (independientemente del resultado del ciclo viral), destruirla, causar una proliferación (oncornavirus y virus oncógenos DNA) o una disfunción (viriasis lentas).

Hoy se da gran importancia a las propiedades genéticas de los virus que pueden ser determinantes muy importantes en el desarrollo de infecciones retardadas; así la asociación de variaciones antigénicas o mutantes termosensibles con la persistencia viral serían suficientemente demostrativas.

Otro aspecto del problema desde el punto de vista del virus causal, es el posible papel que jugarían en las infecciones lentas las denominadas "partículas defectivas" (Fraser, 1967); es decir, aquellas partículas que contienen parte del ácido nucleico viral y que se forman en el curso de replicación. Estas partículas podrían interferir el normal proceso inmunológico e intervenir en las infecciones persistentes. Se ha demostrado que el virus natural causante de la enfermedad aleutiana del visón es termosensible, pero que rápidamente pierde esa propiedad en los pases *in vitro*. De la misma forma el virus de la coriomeningitis lintocitaria posee distintas propiedades cuando es aislado de infecciones persistentes del ratón, que cuando lo es de afecciones agudas. Todo ello hace pensar, que es preciso conocer mejor los virus causales de las afecciones continuadas, y saber si existen o no mutantes *in vivo* causantes de las mismas. El futuro de estas investigaciones merece una gran atención.

Pero en algunos casos (véase scrapie), el agente productor no parece poseer ácido nucleico, lo que sería una verdadera revolución biológica, ya comprobada con los "viroides" que afectan a ciertas plantas. Para explicar el por qué de este hecho, dos son las hipótesis más admitidas: La primera sería que el cerebro (el más afectado en estos casos) puede tener virus latentes en forma de virus incompletos o provirus, en forma de ácido nucleico no caracterizado, que podría activarse y causar así la enfermedad. Este virus sería incapaz de infectar la célula del SNC, si no existiera un "eslabón" de origen desconocido que sería, un componente de membrana que lo convertiría en patógeno. Los virus latentes, más el eslabón, darían lugar en la célula afectada a la eliminación de nuevos elementos de membrana y, dentro de éstos, ese eslabón. No se trataría de una auténtica replicación, sino de una eliminación sucesiva de elementos de

la propia célula, y así se explicaría el enorme aumento progresivo del agente que se va produciendo. Sin embargo, hoy día se vuelve a la teoría de que el agente causal es un virus muy pequeño que contendría pequeñas piezas de DNA, integradas en el DNA celular y controladas por los mecanismos que regulan el crecimiento del DNA celular, no siendo por tanto evidenciable en forma de virus libre.

Tampoco queremos dejar de reseñar aquí, que el reciente descubrimiento de nucleocapsides semejantes a las de paramixovirus, a partir de cultivos celulares de cerebros de pacientes con esclerosis múltiple, ha llevado al problema de la existencia de un posible "flora normal" u oportunista del cerebro. Efectivamente, a partir de cerebros de sujetos sometidos a transplante renal y largamente tratados con inmunosupresores se han aislado citomegalovirus y papovavirus (BK) (Schnexk, 1965 y Gardner, 1971) sin lesión neurológica alguna. Rogers (1964) aisló de cerebros de chimpancés sanos gran variedad de virus. Por ello, el aislar un virus en un proceso neurológico lento, no debe hacernos pensar que sea éste el agente causal del mismo, sino que pudiera tratarse de flora "normal". Será necesario comprobar que cumple los postulados de Koch, para convertir esa sospecha en evidencia científica.

## 2. UNA RESPUESTA INEFICAZ DE LA INMUNIDAD HUMORAL (ANTICUERPOS)

En el momento actual se piensa que los anticuerpos pueden neutralizar a los virus por tres mecanismos diferentes: Pueden bloquear la adsorción o adherencia del virus a la célula susceptible, pueden prevenir la entrada o penetración en la misma y pueden impedir la decapsulación y replicación inicial del virión en el interior de la célula (Porter, 1975). Mims (1974) piensa que la respuesta humoral en las infecciones lentas puede fallar por cinco causas diferentes.

### 2.1. Tolerancia.

La tolerancia no es más que una hiporrespuesta específica a un determinado antígeno viral. Es conocido que los ratones infectados antes de nacer o inmediatamente después con virus CML muestran un total grado de tolerancia (véase CML), debido a las altas cantidades de antígenos durante el desarrollo del sistema inmunocompetente, lo que induce la tolerancia. La respuesta al antígeno también se encuentra bajo control genético, y así en la CML la respuesta inmune se halla en un factor recesivo autosómico asociado al locus H<sub>2</sub>.

Mucha de la información que poseemos de los diferentes tipos de respuesta viral se basa en estudios realizados en niños con síndromes e inmunodeficiencia o en animales inmunosuprimidos. Sin embargo, es necesario no olvidar que los síndromes de inmunodeficiencia son complicados, ya que afectan a la inmunidad celular o a la respuesta humoral, al igual que hacemos experimentalmente en el laboratorio. Pero no todo es tan sencillo: la ciclofosfamida que actúa sobre los linfocitos B, afecta también a las células T, a los monocitos y a la citotoxicidad anticuerpo-dependiente, mediada por células. De la misma forma la timectomía neonatal o el suero antilinfocitario, que suprimen fuertemente la inmunidad de base celular, deprimen también la formación de ciertos tipos y subtipos de anticuerpos contra antígenos timodependientes, incluyendo antígenos virales, como la hemaglutinina gripal. Por último, la existencia de linfocitos "helper" o cooperantes, la protección pasiva que se alcanza con anticuerpos y fagocitos no inmunes conjuntamente, nos deben hacer pensar en la no existencia de dos tipos bien separados de inmunidad, sino en la de un solo sistema con un mismo fin: la defensa del individuo frente a cualquier nosa patógena, defensa que en determinados casos lleva a una nueva enfermedad.

### 2.2. Autoinmunosupresión.

Los virus que llevan a una infección continua, a menudo causan una inmunodepresión del huésped infectado (Notkins, 1970). Esto se ha demostrado en virus tan dispares como el de CML, citomegalovirus, plasmocitosis vírica, tumores mamarios, leucemia murina, etc... La inmunosupresión, que es transitoria, coincide con el momento de la máxima inducción de la inmunorespuesta al virus infectante. Es decir, que en ese momento en que el virus se está replicando en las células linfoideas para inducir la respuesta inmune, se deprime específicamente dicha respuesta (auto-inmunosupresión).

En el caso de la CML, aunque el virus no es citopático para las células del ratón, células sensibilizadas específicamente que salen del tejido linfoide, entre las células infectadas, pueden sufrir la destrucción inmune (Mims y Tusolini, 1969).

El virus del sarampión, que se replica en los tejidos linfoides y deprime específicamente los linfocitos T, daría lugar a la infección continua, causa de la panencefalitis esclerosante subaguda (SSPE). Respuestas inmunológicas igualmente anormales (Price, 1965) se demuestran en la enfermedad de Kyananur Forest de los ratones.

### 2.3. Producción de anticuerpos no neutralizantes o bloqueantes.

Diversos virus que conviven con el huésped de por vida, inducen la formación de anticuerpos no neutralizantes. Así sucede en las infecciones por virus CML, virus lactodehidrogenasa (LDH), plasmocitosis vírica o enfermedad aleutiana del visón, leucemia murina, etc. Los anticuerpos son capaces de reaccionar específicamente con su antígeno de la partícula viral, pero no le quitan su poder infectante y los complejos antígeno-anticuerpo son infecciosos y se demuestran circulando por la sangre (bien por su poder infectante, bien por antiglobulinas que los precipitan). No se sabe nada del por qué éstos anticuerpos no neutralizan, pensándose se debe a que están dirigidos a sitios "no críticos" de la superficie del virión. Otras teorías intentan explicar este hecho, porque la adición de anticuerpos a los virus es ineficaz, si éstos se encuentran formando acúmulos (Wallis, 1967) o porque los cuatro primeros componentes del complemento pueden añadirse secuencialmente al virus e impedir la neutralización (Notkins, 1966) o por la presencia de anticuerpos IgM anti-IgG (similares a los factores reumatoideos) que neutralizarían a éstos últimos (Damels y Notkins, 1970, 1971). Sea cual fuere la explicación, el hecho es que existe una llamada "coexistencia pacífica" entre el virus y su anticuerpo específico.

Otras veces los anticuerpos detectados en las infecciones lentas se ha visto que bloquean la actividad de los neutralizantes, y así favorecen la permanencia de la infección (virus LDH, Notkins, 1970).

### 2.4. En la superficie de las células infectadas no hay suficiente antígeno viral.

Para que los anticuerpos eliminen una infección reaccionando con el antígeno viral que se encuentra en la superficie de la célula (células diana) —lo que hacen fijando el complemento y lisando aquella—, debe existir una suficiente densidad de antígeno para la formación del número correspondiente de moléculas de IgG. Si dicha densidad es baja, la lisis mediada por anticuerpos no tiene lugar y se favorece la continuación de la infección. Esto puede ocurrir si el genoma viral está integrado en el de la célula huésped y ha sido demostrado en la leucemia murina: las células infectadas producen virus no infecciosos y el antígeno formado (antígeno gs) induce bajos niveles de anticuerpos, que no fijan el complemento (Huebner e Ygel, 1971). De la misma forma, en el hombre se ha demostrado la no presencia de antígeno del virus de Epstein-Barr (EB) en la superficie de linfocitos periféricos de

donantes sanos, pero sin que el genoma viral esté integrado en los mismos (Nonoyama y Pagano, 1971).

### 2.5. *El virus se propaga directamente de célula a célula.*

Este hecho, al abrigo de los anticuerpos, se ha descrito *in vitro* para el virus del herpes simplex y parece ser de gran importancia, sobre todo en infecciones latentes y persistentes de los epitelios de revestimiento y en el sistema nervioso central, donde hay un mutuo contacto entre las células.

La clona de células derivada de una célula original infectada, puede estar también toda ella infectada, sin que el virus pase a los líquidos extracelulares, como en el caso de las células de los niños con rubeola congénita (Rawls, 1968). También este factor, podría jugar un papel importante en los linfocitos circulantes infectados con citomegalovirus y virus EB, quizás porque se infectaron sus precursores en la médula ósea.

## 3. UNA RESPUESTA INEFICAZ DE LA INMUNIDAD CELULAR

Por el momento, son tres los mecanismos que se involucran en el control de las infecciones virales, merced a la inmunidad de base celular. En primer lugar, la estimulación de los linfocitos por los virus lleva a la producción de interferón. En segundo lugar, la reacción de base celular puede conducir células mononucleares a las lesiones y de este modo inhibir la replicación y difusión de los virus (ver 5). Por último, las células en que los virus se multiplican llevan a menudo antígenos virales en superficie y esto permite reconocerlas, así como destruirlas por los linfocitos "asesinos".

Al igual que en el caso anterior, esta respuesta ineficaz puede deberse a:

### 3.1. *Tolerancia.*

Existen pruebas suficientes para comprobar que puede existir un hiporrespuesta celular, a la vez o independientemente que la respuesta de anticuerpos. Los ratones infectados con virus CML tienen una respuesta celular muy pequeña o nula (Tusolini, 1971). En la SSPE, viriasis lenta de origen sarampionoso, hay junto a muy altos niveles de anticuerpos, una patente disminución de la respuesta de base celular.

### 3.2. *Autoinmunosupresión.*

Similar a la descrita en 2.2.

### 3.3. *Anticuerpos bloqueantes.*

Speel (1968) demostró que en la parotiditis, los anticuerpos pueden combinarse con el antígeno viral en la superficie de las células infectadas y bloquear la acción viricida de las células linfocíticas específicas (de las "Killed-cells" o células asesinas). (Perlmann, 1966). Acciones parecidas están demostradas en CML, papiloma de Shope, sarcoma de Maloney, leucemia murina y tumores mamarios del ratón.

### 3.4. *Insuficiente antígeno viral en la superficie de la célula infectada.*

En las viriopatías "clásicas" la destrucción de las células que llevan antígenos virales en su superficie es de gran importancia. Las células infectadas que tengan escaso antígeno viral en su superficie podrían escapar a los linfocitos inmuno-sensibilizados y de esa forma favorecer la persistencia de aquellos. Esto ha sido demostrado *in vitro* para la CML, por Cole y Rutter en 1972, comprobándose la escasa cantidad de antígeno que poseen las células infectadas en la afección crónica en comparación con la aguda. En la célula, sólo una parte de su superficie llevaría antígeno, precisamente por donde, de tarde en tarde, se liberan los viriones por gemación o "budding".

### 3.5. *Los inmunocitos no alcanzan las células infectadas.*

Hay muchos virus que persisten en la célula huésped y que son eliminados al exterior por la saliva (herpes simplex, citomegalovirus), leche (virus de los tumores mamarios) y orina (poliomavirus del ratón). Las células infectadas en estos casos, quedan frente a un espacio libre (la luz de las glándulas o los tubuli renales) y, si la formación de antígenos virales y la liberación de virus queda restringida a dicha luz de la glándula, los anticuerpos y los inmunocitos no podrán nunca llegar a ejercer la acción antiviral.

Los anticuerpos del tipo IgA pueden reaccionar con los antígenos virales o de la superficie en la célula parasitada, pero la secuencia del complemento no podría ser activada (al faltar el receptor para C1q) y no tendrían ningún efecto en la infección lenta o persistente. En la rabia y en la infección por

virus Machupo (un arenavirus, véase CML) se ha podido ver la eliminación de los virus en las glándulas salivares, sólo hacia la luz de la glándula de los acini infectados (Dikers, 1969). Esto mismo podría suceder en las células epidérmicas infectadas de papilomas o verrugas humanas, donde los anticuerpos son casi imposibles de demostrar (Cubie, 1972).

#### 4. LAS ALTERACIONES EN LA RESPUESTA AL INTERFERON

Los ratones infectados con virus CML o de leucemia murina no producen interferón ni *in vivo*, ni sus células *in vitro*, pese a que producen una respuesta normal de interferón frente a otros virus; es decir, el defecto se da específicamente al virus CML (Mims, 1966). Por otro lado, el virus CML, sí induce interferón en los pollitos inoculados. En el caso de los virus LDH, el interferón se forma en la sangre en los días siguientes a la infección, pero no después, a pesar de que se establece una viremia muy prolongada y alta (Evans y Riley, 1968).

El interferón se produce escasamente en las infecciones humanas, como por el virus varicella-herpes zoster. En otros casos, el virus es totalmente insensible al interferón, como sucede en los adenovirus. Los citomegalovirus humanos inducen en células WI-38, muy pequeñas cantidades de interferón y además son insensibles a él.

Aunque, al igual que en los otros apartados faltan múltiples hechos por conocer o confirmar, este mecanismo podría explicar también la persistencia viral.

El grupo de las viropatías lentas por virus no convencionales de Brody y Gibbs (1976), que estarían producidas por "agentes" como virus (Kuru, enfermedad de Creutzfeld-Jacob, scrapie, encefalopatía del visón, etc.) no producen interferón y no se conoce su mecanismo de replicación (véase scrapie).

#### 5. EL PAPEL DE MACROFAGOS Y CELULAS LINFOIDEAS

Los macrófagos locales o de los ganglios linfáticos juegan un gran papel defensivo, demostrable por inmunofluorescencia, en las infecciones virales (Mims, 1964). Los macrófagos en los animales y niños recién nacidos realizan su función de una forma harto diferente. Ejemplo de ello es la

grave y muchas veces mortal infección de los niños recién nacidos, por virus del herpes simplex, que se desarrolla por todos los tejidos y visceras, o la más conocida infección diseminada del virus rubeólico en las hepatitis neonatales (Stern y Williams, 1966).

Las células mononucleares, aparecen selectivamente aumentadas en los lugares donde se multiplican los virus: hay fundadas razones para pensar que la llegada al foco viral es de monocitos inmunológicamente específicos (Allison, 1974). Esta infiltración puede seguirse de la respuesta de base celular o, a veces, de respuesta humoral con anticuerpos, a la vez que juega un papel muy importante en la multiplicación viral.

Las células linfoides y los macrófagos se encuentran infectadas incluso replicándose en su interior, por virus tan diversos como herpesvirus, virus CML, citomegalovirus, adenovirus, virus del sarampión, visna, virus de la leucemia murina y reovirus animales. En aquellas enfermedades lentas en que circulan los complejos antígeno-anticuerpo, los macrófagos parecen ser las células que aparecen infectadas: Es el caso de la enfermedad aleutiana del visón, virus LDH y anemia infecciosa equina.

Los macrófagos, que tan importante papel juegan en toda infección, podrían llevar a una infección continuada por tres vías distintas (Mims, 1964): Primero porque el interferón que producen no es protector para otros macrófagos, aunque sí es activo en otras células del organismo (Hirsch, 1970). En segundo lugar, porque los complejos antígeno-anticuerpo que en tantas infecciones son fagocitados y destruidos por los macrófagos, en otras permanecen infecciosos durante largo tiempo después de ser fagocitados (vg: en la plasmocitosis vírica). Un tercer mecanismo sería el que los macrófagos infectados con un virus dado, serían poco activos en eliminar los mismos virus circulantes, favoreciendo así una viremia persistente.

Por último, Allison (1974) piensa que la respuesta de los linfocitos T en las infecciones lentas está autolimitada. Un factor en este proceso pudiera ser la aparición de linfocitos T supresores, que ejercerían una inhibición feedback, tanto en la sensibilización de los linfocitos T, como en la formación de anticuerpos (Gliershon, 1972).

#### 6. EL FACTOR GENETICO DEL HUESPED

Algunos virus productores de enfermedades retardadas son selectivos para ciertos tipos genéticos. Las especies de pollos varían en cuanto a su sensibi-

lidad a la leucosis vírica. La enfermedad Kuru, se observa tan sólo en cierta tribu de Nueva Guinea y en la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob también se ha descrito una herencia dominante autosómica. En la plasmocitosis vírica es indudable que los visones homocigóticos para el gen aleutiano (color gris azulado del pelaje) contraen la enfermedad con mayor gravedad.

Ratones blancos de ciertas cepas desarrollan altos niveles de virus CML en el suero y tejidos, desarrollando una grave glomerulonefritis por inmunocomplejos. Es decir, que la posibilidad de que el virus afecte al huésped, la cantidad de virus producidos y la respuesta inmune se hallan bajo control genético. Otras cepas desarrollan niveles bajos de uremia y los ratones infectados no desarrollan glomerulonefritis o ésta es muy leve. Algo similar ocurre en las razas ovinas con respecto al scrapie, o en la hepatitis Hbs humana.

Estos datos, y otros que citamos en cada enfermedad, hacen pensar en la existencia de algún factor genético, que a su vez podría influir en el sistema inmunocompetente y ser éste el que favorecería la infección lenta. Por otra parte, es necesario separar los verdaderos efectos genéticos de la transmisión vertical de los agentes víricos, y de los factores exógenos que pueden intervenir en toda una comunidad, máxime si ésta es cerrada.

#### *Clasificación de las afecciones víricas lentas.*

Cada autor sigue un criterio distinto al clasificar estas enfermedades. Horta-Barbosa (1971) las clasifica en infecciones virales crónicas de animales, del hombre y un tercer grupo de posibles infecciones humanas provocadas por virus lentos. En términos similares se expresa Jawetz (1972). La mayoría de los trabajos y revisiones, prefieren no tomar criterio alguno de clasificación. Nosotros vamos a exponerlas, pero creemos que deben seguirse unas pautas o criterios, basándose en hechos histopatológicos y patógenos conocidos y dentro de ellas, separaremos las que afectan al hombre y a los animales, dejando un grupo de enfermedades en compartimientos-estanco hasta que conozcamos mejor sus bases etiológicas y mecanismos de producción.

Así consideramos cuatro grandes grupos:

- A— *Encefalopatías degenerativas subagudas espongiiformes.*  
 — En el hombre: — Kuru  
                           — Enfermedad de Creutzfeldt-Jacob.  
                           — Enfermedad de Alpers.  
 — En los animales: — Scrapie (rida) de la oveja.  
                           — Encefalopatía transmisible del visón.
- B— *Encefalopatías inflamatorias subagudas.*  
 — En el hombre — Sin desmielinización primaria.  
                           — Panencefalitis esclerosante subaguda.  
                           — Panencefalitis progresiva rubeólica.  
                           — Desmielinizante: Leucoencefalopatía multifocal progresiva.  
 — En los animales: — Visna-maedi de las ovejas.  
                           — Neumonía progresiva de Montana (oveja).  
                           — Zwovgerziekte (oveja).  
                           — Enfermedad de Borna de los caballos.
- C— *Afecciones no nerviosas, por inmunocomplejos y/o anticuerpos no neutralizantes.*  
 — En el hombre: — Fiebre hemorrágica argentina y similares.  
 — En los animales: — Coriomeningitis linfocitaria del ratón.  
                           — Enfermedad aleutiana del visón.  
                           — Anemia infecciosa equina.  
                           — Virus LDH.  
                           — Leucemia murina.  
                           — Leucemia aviaria.  
                           — Enfermedad de Marek de las gallinas.  
                           — Reovirus murinos.  
                           — Virus lentos de las parálisis de las abejas.
- D— *Otras afecciones lentas en estudio.*  
 — En el hombre: — Rabia.  
                           — Esclerosis en placas.  
                           — Esclerosis lateral amiotrófica.  
                           — Enfermedad de Parkinson.  
                           — Epilepsia parcial continua.  
                           — Meningoencefalitis.  
                           — Enfermedad de Bechet.  
                           — Uveoencefalitis.  
                           — Enfermedad de Pick y Alzheimer.  
                           — Neuropatía de Giraud.  
                           — Infecciones por herpesvirus.  
                           — Síndrome de Guillain-Barré.

— En los animales:

- Enfermedad de Crohn.
- Colitis ulcerosa.
- Hepatitis virales (A, B y C).
- Neoplasias de origen viral.
- Rabia.
- Peste porcina africana.
- Herpesvirus animales.

#### A. ENCEFALOPATIAS DEGENERATIVAS SUBAGUDAS ESPONGIFORMES

Sigurdsson (1954) en Islandia, introdujo el concepto de infecciones neurológicas por virus lentos, al estudiar el rida cerebral de la oveja, que se comprobó era una enfermedad igual al scrapie. Posteriormente se han estudiado otras enfermedades con características semejantes, que en el hombre Hadlow (1959) halló en el Kuru y que hoy día se asemejan también al síndrome de Creutzfeld-Jakob y a la encefalopatía transmisible del visón.

*Las características comunes a todas ellas son:*

- Un período largo y asintomático de incubación, que dura meses o años.
- Un síndrome clínico progresivo, con mayor o menor afectación del sistema nervioso central, en la que nunca falta la ataxia, temblores e inestabilidad postural. Son afebriles.
- Típicas lesiones histopatológicas del sistema nervioso central: vacuolización neuronal, picnosis, cromatosis, estado esponjoso, gliosis e hipertrofia astrocitaria. Nunca hay desmielinización, reacción meníngea, ni reacción inflamatoria o inmunológica. No se observa al microscopio electrónico partícula alguna. No se detectan anticuerpos.
- Se pueden transmitir, con un cuadro clínico similar, a diferentes animales de laboratorio.
- Los agentes transmisibles o "virus" poseen unas propiedades fisicoquímicas poco corrientes: termoestabilidad, resistencia a las radiaciones y resistencia a compuestos químicos, a los que los virus usuales son sensibles.

Por todo ello, a este grupo de enfermedades que pudieran estar causadas por el mismo virus o virus afines, Brody y Gibbs (1976) los han denominado infecciones lentas por "virus no convencionales", para distinguirlas de aquellas otras cuya etiología se encuentra relacionada con virus ya conocidos.

*Epidemiología.*

El Kuru, como antes decíamos, se encuentra confinado en un terreno montañoso de unas 1000 millas cuadradas al Este de Nueva Guinea, que incluye 160 poblados con una población total de unos 35.000 indígenas. Alrededor del 80% de los casos conocidos han ocurrido en un grupo lingüístico: el fore. Desde 1956 (Gajdusek, 1973) unos 2.500 casos han sido exhaustivamente estudiados, desde el punto de vista clínico y epidemiológico, siendo todos ellos mortales. En los primeros años de estudio, ocurrían unas 200 muertes anuales por la enfermedad, lo que representaba una mortalidad en aquel tiempo del 1% de la población. Las tasas poco a poco fueron disminuyendo, hasta las actuales de unas 60 defunciones por año. Durante los años que las tasas fueron altas, la enfermedad afectaba a todas las edades, menos niños muy pequeños y ancianos. Entre los preadolescentes, los sexos fueron por igual afectados, mientras que en los adultos había una marcada superioridad de afectación en las mujeres dando tasas 25 veces superiores. En estos últimos años la tasa entre hombres se ha mantenido estable y en las mujeres ha descendido, no encontrándose desde 1967 ningún caso de Kuru en niños menores de 10 años (Gibbs, 1976).

El Kuru ha sido observado en indígenas nacidos en el área endémica, muchos años después de su emigración a tierras muy lejanas; pero no se han visto casos secundarios entre los contactos íntimos de estos emigrantes. Por otra parte, ha existido una considerable inmigración hacia el área endémica, no habiéndose observado un solo caso de enfermedad pese al contacto durante años de estos miles de sujetos con la flora, la fauna, los alimentos y las poblaciones de la región donde aparece la enfermedad. Los cultivos y la dieta son similares a los de las regiones de nativos próximos libres de Kuru, e iguales para hombres y mujeres. Eso sí, mientras que las mujeres y niños pequeños viven en casas aparte, los hombres adultos, que son los menos afectados por la enfermedad, viven separados.

Los ritos caníbales, y en especial la práctica de comerse a los parientes muertos como señal de luto, fue introducido en la región del Kuru hacia 1920. Gajdusek ha estudiado exhaustivamente este hecho, que explica la transmisión de la enfermedad, y de él tomamos los siguientes datos: Las mujeres de la tribu dirigen el descuartizamiento del muerto, lo que es realizado con las manos, sin protección ni utensilio alguno. Extraído el cerebro, es estrujado, a mano, hasta formar una pulpa que es colocada dentro de un cilindro de bambú en el que es calentado e ingerido. En esta

## KURU

El Kuru es la primera enfermedad por virus lentos, demostrada en el hombre. Kuru, que significa temblor en lengua vernácula, fue descrito en 1957 por Gajdusek y Zigas y es una encefalopatía subaguda espongiiforme confinada a la tribu fore de las altiplanicies de la región oriental de Papua Nueva Guinea. Esta tribu ha vivido hasta muy recientemente en plena edad de piedra; el Kuru no fue reconocido hasta los primeros años del siglo XX observándose un aumento incesante de los casos hasta alcanzar proporciones epidémicas hacia 1950. En 1956 comenzaron exhaustivos estudios sobre la enfermedad, pensándose en una enfermedad infecciosa o hereditaria, sin poseer dato concluyente alguno. En 1959, Hadlow observó la similitud entre esta enfermedad y el scrapie de las ovejas y a partir de 1965, se consigue la inoculación intracerebral de extractos de cerebro de sujetos muertos de Kuru, desarrollando en ellos la enfermedad, tras un período de incubación de más de 20 meses (Gajdusek y cols.). Este fue el punto de partida de nuevos hechos experimentales que llegan hasta nuestros días.

*Etiología.*

Todavía no ha podido visualizarse por microscopía electrónica el virus productor y tampoco existen test serológicos que detecten anticuerpos de cualquier tipo. De ahí que diversos autores prefieran hablar del "agente" del Kuru, mientras que otros utilicen la palabra "virus". En cualquier caso, es una partícula filtrable por membranas de 220 nm de poro, que alcanza títulos de  $10^7$  DL50 por gramo de tejido cerebral de primate y  $10^6$  DL50 de tejido humano. Es transmisible por inoculación periférica o intracerebral, tanto a chimpancés (*Pan satyrus*) como a monos araña (*Ateles geoffreyi*), rhesus (*Macaca rhesus*, *Macaca mulatta*), cynomolgus (*Macaca irus*), monos verdes africanos (*Cercopithecus aethiops*), mono ardilla (*Saimiri sciurea*) y patas (*Erythrocebus patas*) (Gajdusek y cols, 1968). La enfermedad aparece en ellos en un período variable de 10 meses a 8 años de la inoculación, siendo el virus estable durante años a  $-70^{\circ}$  C o liofilizado; se mantiene *in vitro*, durante meses en cultivos de tejidos (Gajdusek 1973) y es capaz de resistir  $85^{\circ}$  durante 30 minutos. El virus no sólo aparecería en cerebro, sino también en bazo, hígado y riñón.



región montañosa (1500-2500 m) el agua hierve a 90-95° C, por lo que es muy probable que dada la termoestabilidad del virus y su gran concentración ( $10^7$  DL50 por gramo de tejido), no sea completamente inactivado. Los hombres adultos no suelen participar en la ceremonia y muy raramente comen las partes blandas (músculos) de los cadáveres. Ya hemos dicho, que las mujeres viven con los niños pequeños de ambos sexos, hasta que los muchachos se aproximan a la adolescencia y marchan a vivir con los hombres. Esto explicaría cómo las tasas de Kuru por sexos eran iguales entre preadolescentes (9 años) mientras que después de esa edad son muchas más marcadas en las mujeres, más expuestas a los cerebros con Kuru. Una vez demostrado que el virus es infeccioso por vía periférica en los monos, Gajdusek ha sugerido que el más probable mecanismo de infección a partir de los cerebros infectados es la vía percutánea, a través de cortes, heridas o llagas de las manos u otras partes del cuerpo, o por frotarse la nariz o los ojos con las manos no lavadas. Pero ello no descarta totalmente la vía digestiva.

El argumento más convincente de que existe una relación entre estos rituales y el Kuru es que las tasas han disminuído claramente desde que se abandonaron las prácticas de canibalismo entre 1957 y 1962, por la llegada de la administración colonial australiana, así como la observación de que ningún niño de menos de 10 años ha desarrollado Kuru desde 1967.

En 1957 cuando Zigas y Gajdusek dieron cuenta de la enfermedad, el Kuru era responsable del 80-90% de las muertes de las mujeres de esa zona de Nueva Guinea. Además, todas ellas morían jóvenes y la proporción en adultos de hombres a mujeres llegó a ser de 3,41 mientras que esa proporción en menos de 5 años era de 1,04 (Gajdusek, 1972).

Con respecto a las teorías hereditarias del Kuru (al que se denominó "ataxia progresiva endémica"), que el propio Gajdusek en principio sostuvo (genopatía ligada al sexo debida a la extrema consanguinidad existente) hoy están prácticamente abandonados, si bien alguna predisposición genética ha sido involucrada para intentar explicar la marcada confinación geográfica de la enfermedad. Pero ya sabemos lo difícil que es a menudo separar la transmisión genética de los efectos de la transmisión vertical de la causa productora de la enfermedad.

#### *Anatomía Patológica.*

Las alteraciones patológicas están localizadas en el sistema nervioso

central donde son muy extensas, y se caracterizan por un estado esponjoso de la sustancia gris, degeneración neuronal difusa (con cromatosis, hiper-cromasia y vacuolización), más marcadas en el cerebelo y sus conexiones, que en el resto de las estructuras, y una gran proliferación e hipertrofia de los astrocitos del cerebro. Hay vacuolización de las grandes neuronas de los cuerpos estriados.

El estado esponjoso no es consecuencia del edema intercelular, sino debido a una vacuolización coalescente en los apéndices pre y postsinápticos de las neuronas y en los astrocitos y oligodendrocitos.

La desmielinización es mínima y siempre en el cerebro; no hay verdadera reacción inflamatoria ni inmunológica. Al microscopio electrónico no se ha podido evidenciar ninguna partícula viral.

Estas lesiones son totalmente similares a las producidas en el scrapie de las ovejas y en la encefalopatía contagiosa del visón.

#### *Clínica.*

El período de incubación es largo, pero en realidad no se conoce bien. Niños de tres años de edad han desarrollado la enfermedad, por lo que podría ésta considerarse como período mínimo de incubación. En emigrantes de la región del Kuru, se ha demostrado que puede llegar hasta 18 años o incluso más. La mayoría de los autores lo engloban entre 14 meses y 20 años. En el kuru experimental el período de incubación es de 18 a 30 meses en el paso de hombre a chimpancé, de 10 a 12 meses entre chimpancé, y de 23 a 26 meses en el mono araña.

La sintomatología es marcadamente uniforme, llevando a una incapacidad total y la muerte entre los 3 y los 9 meses del comienzo de los síntomas. Se trata de una ataxia cerebelosa con marcado temblor de cabeza, tronco y extremidades, inestabilidad postural, dificultad al hablar, al andar y al sentarse y alteraciones mímicas. (Por cierto que Kuru significa temblor, pero no el temblor que claramente entendemos, sino temblor que el miedo produce). Se pueden encontrar tres fases:

—La primera fase, ambulatoria, se caracteriza por una inestabilidad estática y dinámica subjetiva. Síntomas iniciales suelen ser la disartria y un pequeño temblor, así como la imposibilidad de sostenerse sobre un solo pie. Es característica la capacidad de autodiagnóstico en las fases más iniciales.

—La fase segunda o sedentaria, se caracteriza por la incapacidad de caminar sin ayuda. Se hacen más intensos el temblor y la ataxia, aparecen clonus en las extremidades y en ocasiones movimientos coreoatetoideos. No hay fasciculaciones, ni miotrofia y los reflejos son normales. Se ha descrito una risa patológica.

—La fase tercera o terminal se caracteriza por la imposibilidad de sentarse sin ayuda y que se agrava el temblor, la disartria y la ataxia. Pueden aparecer signos extrapiramidales y alteraciones de los reflejos. En la fase final hay incontinencia de esfínteres, disfagia y signos bulbares. El enfermo aparece mudo, parálitico y caquéctico, con úlceras de decúbito, neumonía y fallece.

El fondo de ojo es en todo momento normal, no hay fiebre, el líquido cefalorraquídeo no se altera y no existen signos piramidales. Los sujetos tienen una actividad intelectual enlentecida, pero conservan una perfecta lucidez y son conscientes de su muerte inminente, habiéndose descrito casos de predicción de la fecha del óbito por el paciente, con toda exactitud.

#### ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JAKOB

Creutzfeldt en 1920 y Jakob en 1921 dieron a conocer una enfermedad neurológica de carácter familiar hereditario dominante, asociada a un 12% de las demencias seniles, a partir de los 50 años. En 1968, se llegó a la evidencia de que la enfermedad (CJD) es un proceso vírico lento que conlleva una degeneración esponjiforme del sistema nervioso central, al conseguir Gibbs y colaboradores transmitirla a chimpancés, a partir de biopsias de cerebro de pacientes humanos. El confusionismo que existe en esta enfermedad se debe a que, pese al escaso número de casos reconocidos (teniendo en cuenta su extensión mundial), se han utilizado más de 20 nombres distintos para designarla: degeneración corticopálidoespinal, seudoesclerosis espasmódica, demencia degenerativa, etc. Hasta que se llegue a un acuerdo en su denominación, se prefiere llamarla con el nombre de sus descubridores e individualizarla clínicamente como un proceso degenerativo de la sustancia gris del sistema nervioso central, que comienza con un período de disturbios psíquicos progresivos, que llevan en semanas o meses a una demencia, complicada con síntomas cerebelosos piramidales y extrapiramidales y en las fases finales a rigidez, mutismo y muerte.

#### Etiología.

Al igual que otras encefalopatías virales, la enfermedad ha podido ser transmitida a diversos monos por inoculación intracerebral y por vía periférica, pero no por vía digestiva. Pero el agente causal (cuyo tamaño se estima de 100 a 200 nm) no ha sido identificado al microscopio electrónico y no existe respuesta inmunológica alguna. Los cultivos *in vitro* de tejidos humanos enfermos y de tejidos de los animales experimentalmente inoculados, producen la enfermedad y permanecen infectantes para los primates durante más de un año. A partir de cultivos de pacientes de CJD se han descrito partículas de oncornavirus (de 52 nm) y de mixovirus (de 100 nm) por la escuela de Gibbs y Gajdusek del National Institutes of Health en 1972, pero su papel permanece oscuro y parece que se trata de contaminantes accidentales, ya que han sido incapaces de transmitir la enfermedad.

Por otra parte, el virus puede transmitirse a los monos a partir de hígado, riñón, bazo y tejidos linfoides de pacientes muertos de CJD. Este hecho, la similitud entre la enfermedad y lesiones anatomopatológicas entre el hombre y los primates, la posibilidad de transmisión por ultrafiltrados y la replicación *in vitro* en cultivos celulares, demuestran que el agente causal debe ser un virus, que hasta el momento no ha podido visualizarse ni reconocerse.

#### Epidemiología.

La distribución de los casos es mundial: Europa, Norteamérica, Israel, Japón, Africa, India, Australia, Suramérica, etc. May y Kirschbaum recogen en la literatura mundial unos 70 casos de 1920 a 1960 y de 1960 a 1968, 150 casos más; en los últimos años se han recogido otros 150.

Aproximadamente el 90% de los casos ocurren entre los 40 y los 69 años para los tipos 1 y 2, de los que luego hablaremos, y de 48 años para el tipo 3. Con respecto a la supervivencia de los enfermos es para el tipo 1 de 5 meses (2-10), para el tipo 2 de 8 meses (3-15) y para el tipo 3 de 30 meses (10-72) (Gibbs y Gajdusek). Hombres y mujeres son igualmente atacados, si bien casi todos los autores recogen un ligero predominio masculino.

Estos datos fueron recogidos en principio de series clínicas (May y Kirschbaum, 1968), pero recientemente hay dos estudios epidemiológicos de gran interés. Uno realizado en Israel (Kahana y cols, 1974) usando gran cantidad de datos recolectados y otro realizado en U.S.A. (Gajdusek, 1973) mediante la técnica caso-control, de pacientes seleccionados de diversos

centros médicos y enviados a Gajdusek y Gibbs al National Institutes of Health para viropatías transmisibles. Así, en los estudios realizados en Israel se ha comprobado que la tasa de prevalencia de la enfermedad es de 1 por millón, pero al estudiar la procedencia de los enfermos, se encontró que esta tasa era de 31 por millón, para los emigrantes procedentes de Libia.

En los estudios de caso-control se compararon 38 pacientes de CJD con todos sus contactos cercanos y con amigos de la misma edad, sexo y costumbres. Se estudiaron sus antecedentes familiares, sus enfermedades previas, historia inmunológica, tipo de trabajo, educación, hábitos, vacaciones, exposición frente a animales, etc. De los 38, 18 eran del tipo 1, 12 del tipo 2 y 8 del 3. Los autores no encontraron diferencias en ninguno de los parámetros estudiados, entre los pacientes, y entre éstos y los testigos.

Aparte de los datos de supervivencia antes citados, sólo destaca que se encontró una grave infección respiratoria de vías altas en los 6 meses anteriores, en algunos enfermos, sobre todo en los del tipo 2. Existe también una tendencia a padecer enfermedades mentales en los pacientes y sus familiares, en comparación con los controles. No fue encontrado antecedentes de hepatopatías previas, pese a que Kirschbaum (1968) y Ross (1973) han hallado alteraciones de los test hepáticos y cambios histopatológicos en el hígado de enfermos de CJD.

Un hecho curioso encontrado por Bobowick y cols. (1973) es que de los 38 pacientes, 14 habían ingerido cerebros de animales y de ellos 10 tenían una preferencia específica por los sesos de cerdo.

Sin embargo, y en contra de esto, se encuentran los datos israelíes, que demostraron altas tasas de enfermedades en los emigrantes de la Libia, donde como sabemos no se ingiere cerdo por razones religiosas. Pero Herzberg (1974) ha encontrado que en dichos sujetos, así como en otros de procedencia árabe, es frecuente la ingestión de globos oculares de ovinos que pudieran estar infectados del scrapie, una encefalopatía viral subaguda espongiiforme de las ovejas. Pese a ello no hay aún datos suficientes para pensar que la enfermedad pueda transmitirse por ingestión de animales enfermos.

El factor genético parece ser bastante importante en la enfermedad. Ocho familias (Gibbs, 1976) con múltiples casos se conocen en la literatura mundial, comprobándose una transmisión dominante autosómica. Esto puede interpretarse como un defecto genético que determina una suscepti-

bilidad a virus latentes, como transmisión vertical del agente dentro de la misma familia (explicable por el largo período de incubación) o por simples factores ambientales que afecten por igual a toda la familia.

Con respecto a la inoculación experimental se han conseguido ya éxitos de transmisión en chimpancés, cinco especies de monos americanos, seis africanos, el gato doméstico (donde no se ha descrito espontáneamente) y cobayas. Los períodos de incubación tras la inoculación fueron variables, pero siempre altos: de 10 a 71 meses en el paso de hombre a mono, de 11 a 68 entre monos y de 30 meses en el gato doméstico (Gajdusek y Gibbs, 1973).

Duffy y cols. (1974) han descrito un caso de contagio interhumano por trasplante de córnea. Nevin y cols. (1960) ya sugirieron que la enfermedad podía transmitirse por inoculación directa. Gajdusek (1973) consiguió provocar en primates, una encefalopatía espongiiforme a partir del cerebro de un neurocirujano que murió de una atrofia papilar maligna de Köhlmeier-Deegos, asociada a signos de CJD. Estos hechos, junto con la transmisión a monos y la presencia de material infectante en vísceras, tendrían una clara consecuencia práctica: es imprudente transplantar cualquier tejido procedente de pacientes con demencia presenil, y los neurocirujanos deben tener cuidado con el contacto con aquellos productos.

En el hospital cantonal de Zurich se ha dado a conocer últimamente (1977) la existencia de dos casos mortales, de la enfermedad en una joven de 23 años y un joven de 17 años, provocados al parecer por la utilización de los mismos electrodos del EEG de una enferma, que se diagnosticó de CJD en mayo de 1974.

#### *Anatomía Patológica.*

Es similar a las demás encefalopatías espongiiformes: vacuolización intracitoplasmática y en las ramificaciones dendríticas y axónicas de las neuronas, con coalescencia de las vacuolas para formar "globos" y destrucción de las células.

La infiltración astrocítica es marcada y no hay afectación meníngea ni desmielinización primaria.

La diferencia principal con el Kuru es la afectación de *todas* las estructuras nerviosas centrales (corteza cerebral, sustancia negra, núcleos basales, especialmente el pálido, tálamo, núcleos pontinos, cerebelo, etc.) y de

ahí, el amplio espectro patológico, en el que destaca a diferencia de aquél, la demencia.

### Clínica.

Bobowick y cols. (1973) han clasificado tres tipos mayores de enfermedad, por orden decreciente de severidad, y que recogemos por ser la clasificación más aceptada:

- Tipo 1:** Nombres usados: Encefalopatía subaguda espongiiforme, Heidenhain, enfermedad amaurotica, espongiosis, etc.
- Características: Alteraciones visuales, demencia, afasia, mioclonia, sopor, EEG con "burst supresion"; curso agudo de uno o varios meses.
- Tipo 2:** Nombres: Transicional, afección difusa cerebral, talámica, cerebelosa, corticoestriada y de la sustancia negra, etc...
- Características: Rigidez, demencia, ataxia, temblores; curso subagudo en menos de nueve meses.
- Tipo 3:** Nombres: Clásica, de Jacob, pseudoesclerosis espástica, amiotrófica corticoestriadoespinal, corticoespinal, etc.
- Características: Síntomas parkinsonianos y síndrome ALS, otros síntomas de los tipos 1 y 2 en fases finales; curso crónico de uno a dos años.

En ningún caso hay fiebre, meningitis, ni alteración bioquímica ni respuesta inmunológica.

Como antes se ha mencionado, a excepción del precoz ataque en el tipo 3 y de las afectaciones del hígado y de las vías altas respiratorias, no hay grandes diferencias en la respuesta del huésped. La enfermedad es erróneamente diagnosticada en muchos casos, porque es poco conocida y no se piensa en ella.

Por último, citaremos que Gibbs (1976) recoge una comunicación personal de Sanders en 1973, en la que en tres sujetos afectados de CJD fueron tratados con amantadina (bien conocido agente antiviral), observando una marcada mejoría durante periodos variables de tiempo. Al menos, en uno de ellos la autopsia confirmó posteriormente el diagnóstico.

La enfermedad de Alpers parecería tratarse de una variedad juvenil de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

## ENCEFALOPATIAS ESPONGIFORMES DE LOS ANIMALES

Aunque nuestro propósito es el estudio de las afecciones lentas humanas, creemos imprescindible citar algunas enfermedades de los animales, ya que su estudio, aparte del interés intrínseco que posee, permite un mejor conocimiento de los agentes productores de las mismas, así como de los mecanismos que utilizan para llevar a cabo la acción patógena. Deliberadamente seremos más breves en su descripción tanto clínica como etiopatogénica.

El *scrapie* o encefalitis temblorosa ovina, es una enfermedad del carnero conocida desde 1755, que dejó de ser sólo un problema agropecuario por las pérdidas de ganado que producía, cuando en 1936 Cuillé en Francia y Gordon (1946) en Escocia, observaron que la enfermedad era transmisible a otras ovejas mediante ultrafiltrados, siendo Chandler en 1961 el que pudo transmitirla al ratón.

La enfermedad cursa en los animales con intenso prurito (*scrapie* = rascarse), ataxia, una marcha anormal característica "trotando", temblor, somnolencia, ceguera, adelgazamiento, parálisis, coma y muerte. Afecta a animales no muy jóvenes, alrededor de los 3 años, y origina unas grandes pérdidas en la producción de lana. El período de incubación en la oveja es de unos 2—3 años y la evolución de 3 meses a 3 años. La incubación es de 18 meses en la cabra y de 6 (4—15) meses en el ratón, rata y hamster dorado. La inoculación experimental puede hacerse por vía oral, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, intradérmica e intraocular con periodos de incubación de unos 15—24 meses o más, y por vía intracerebral con un período de 6 a 9 meses. Recientemente, Licursi (1972) ha comprobado que la inoculación intracerebral del ratón le provoca al tercer día, un descenso marcado de neutrófilos circulantes en sangre periférica.

El agente se ha podido mantener durante 28 días en cultivos celulares obtenidos a partir de ratones infectados, sin efecto citopatogénico alguno (Clarke y Haig, 1970).

El agente del *scrapie* parece tratarse de una partícula de 16 a 25 nm, compuesta por macromoléculas de ácido nucléico bicatenario sin capsómeros ni envoltura. Este "virus" no se ha podido aislar, cultivar ni observar al ME, pero se ha demostrado su tamaño por filtración. Posee propiedades fisicoquímicas de gran interés. Así, resiste el calentamiento a 80°, el pH de

2,5 a 10,5 a temperatura ambiental, la BPL al 1%, el formol al 20%, al éter, los detergentes y las enzimas y, entre ellas, resiste la ribonucleasa y la desoxirribonucleasa. Resiste así mismo dosis muy altas de radiaciones ionizantes y las dosis usuales de radiación ultravioleta, de longitud de onda desde los 2370 Å hasta los 2800 Å. Todos estos hechos parecen indicar que el agente del *scrapie* no posee ácido nucléico. Es sensible, por el contrario, al fenol, 2-cloroetanol, urea 6M, periodato y cloruro de litio, tras tratamiento con acetona. Se ha observado que en las neuronas del ratón blanco inoculado existe un aumento de la actividad de gran cantidad de enzimas fundamentalmente la B-glucoronidasa, DNA-asa, RNA-asa, N-acetil-beta-D-glucosaminidasa y galactosaminidasa, etc. Los ácidos nucléicos, proteínas y la síntesis de ellos, permanecen inalterables en las células infectadas, pero Kimberlin (1972) ha observado un marcado aumento de la tasa de precursores del DNA en el interior del núcleo.

Dickinson y Fraser (1968) distinguen dos cepas de agentes del *scrapie*, la 22A y la ME7, que provocan lesiones en distintos lugares del cerebro y tienen distinto período de incubación. Clarke y Jaig (1970) han hallado en cultivos de tejidos, que el agente parece multiplicarse sincrónicamente con la célula parasitada, por lo que creen que se encontraría en forma de profago o de virus inactivado más que un virus completo.

A partir de 1967, en que Gibbons y Hunter emitieron la "hipótesis de la membrana" se han acumulado nuevos datos en el conocimiento del agente del *scrapie*. Según estos autores la acción patogénica en la enfermedad se debe a un componente de la membrana celular de las neuronas afectadas, que facilitaría la entrada del agente en las células susceptibles, pero además, al observar la presencia de alteraciones de las gluco-proteínas cerebrales de los animales inoculados, elaboran la teoría de la existencia de una gluco-proteína replicable, agente productor en última instancia de la enfermedad y que explicaría las propiedades fisicoquímicas tan particulares antes citadas. Diener (1972) sugiere que el agente del *scrapie* puede tratarse de un "viroide" similar a los descritos en la patata, si bien sería intracelular. En resumen, en el momento actual se piensa que el "agente" productor del *scrapie* sería un ácido nucléico cíclico estabilizado y envuelto por una glucoproteína o que da lugar a una glucoproteína, y que necesita de una membrana celular alterada que facilite el ingreso de la partícula.

Las lesiones histopatológicas son típicas: cromatolisis, picnosis y vacuoli-

zación con espongiosis. Los astrocitos aumentan de tamaño. En el interior de las vacuolas se observan a menudo cuerpos eosinófilos.

En ningún momento se produce reacción tisular inflamatoria, necrosis, ni hiperplasia; no aparecen linfocitos inmuno-competentes, ni se forman anticuerpos.

Por último diremos que, tanto en la infección natural como en la experimental, los agentes del *scrapie* atacan únicamente a razas de animales que tengan una predisposición genética, existiendo razas absolutamente resistentes a la infección.

#### *La encefalopatía del visón (Mustela vison)*

Es una enfermedad degenerativa del sistema nervioso central que afecta a estos animales con gran repercusión en la industria peletera, siendo conocida desde hace más de veinte años en Wisconsin. Las partículas infecciosas tienen un tamaño de 50 nm y son resistentes al formol (11 meses), al éter y al calor. No ha podido ser cultivado en ningún sistema celular *in vitro*, pero ha podido inocularse además de al visón, a mofetas, hamster, ovejas, cabras y monos. La contaminación puede realizarse por vía oral (que es el mecanismo natural por ingestión de los animales muertos), intraperitoneal y subcutánea.

El período de incubación en la infección natural es de 8—11 meses, inversamente proporcional a la dosis infectante; en la infección experimental, vía oral, el período de incubación es de 8 a 9 meses, pudiendo disminuir a 4 meses mediante pases intracerebrales en serie (March, 1976).

La clínica se caracteriza por somnolencia e incoordinación motora de aparición paulatina, para pasar a convulsiones, somnolencia, inactividad total, semicomato y muerte entre 3 y 8 semanas después de la aparición de los primeros signos.

Anatomopatológicamente hay lesiones del sistema nervioso central con las típicas vacuolizaciones extraneuronales de la sustancia gris, degeneración neuronal y proliferación astrocitaria. No se han observado partículas de ningún tipo, ni reacción inmunitaria alguna. En el momento actual se piensa que la degeneración esponjiforme y la vacuolización se deben a la acción de las enzimas lisosomiales, causando un aumento del catabolismo de los gangliósidos (March y cols, 1976).

## B. ENCEFALOPATIAS INFLAMATORIAS

Se caracterizan, a diferencia de las espongiiformes, por la existencia de una reacción inflamatoria perivascular, seguida de una proliferación glial y desmielinización (Pumarola, 1976). En ocasiones lo que predomina es el componente desmielinizante, como ocurre en la leucoencefalopatía multifocal progresiva.

### PANENCEFALITIS ESCLEROSANTE SUBAGUDA

La panencefalitis esclerosante subaguda (SSPE) de Pette-Döring, también llamada encefalitis por inclusiones de Dawson, leucoencefalitis esclerosante de Von Bogaert o panencefalitis nodular es una enfermedad progresiva y fatal del sistema nervioso central, que afecta a niños y jóvenes. Relacionada con el virus del sarampión y quizás con otros paramixovirus, constituye dentro de las afecciones nerviosas, una de las más estudiadas en los últimos tiempos, por lo que la literatura mundial sobre ella, es enormemente amplia e interesante. Descrita por vez primera por Dawson en 1933 y por Von Bogaert en 1945, se dio un importante paso en su conocimiento, al encontrarse en 1967 que los pacientes por ella afectados tenían títulos muy altos de anticuerpos en sangre y LCR, y por fin en 1969 Horta-Barbosa y cols, consiguen aislar el virus del sarampión, mediante técnicas de hibridación celular *in vitro*, a partir de cerebros enfermos.

#### Etiología.

Fueron los hallazgos en 1967 de tres escuelas simultáneamente, el grupo de Connolly, Allen, Hurwitz y Millar, el equipo de Freeman, Maggoffin, Lennette y Herndern en Inglaterra y el de Meulen, Muller y Joppiich en Alemania, los que comprobaron que en el suero y LCR de los enfermos había un elevado título de anticuerpos antisarampionosos.

Baublis y Payne en 1968 cultivando biopsias encefálicas de enfermos,

observaron la formación de sincitios con cuerpos de inclusión intranucleares, similares a los que provoca el virus del sarampión; pero como los anteriores, tampoco pudieron comprobar la existencia de partículas víricas. Horta-Barbosa, Fucillo, Sever y Zeman en 1969 mediante la técnica de hibridación celular *in vitro* estimulada con virus Sendai, consiguieron por fin la producción con el virus del sarampión y el mismo autor (Horta-Barbosa, 1971) ha conseguido el aislamiento en biopsia de ganglios linfáticos en fases precoces de la enfermedad, por lo que piensa que la SSPE es una enfermedad crónica diseminada y no localizada sólo al SNC. Al parecer, y así lo demuestra el microscopio electrónico, los tejidos con SSPE contienen virus sarampionosos defectivos y mutados, que se consiguen reproducir con la función celular, conservando las diferencias en sus propiedades biológicas debido a la mutación. Es por ello por lo que se discute si el virus del SSPE es el virus clásico o una variante.

También se ha demostrado la presencia de inmunocomplejos (antígeno sarampionoso, anticuerpos específicos y complemento) en diversos órganos (Dayan y Stokes, 1972), lo que demuestra que el virus es capaz de multiplicarse en presencia de anticuerpos a títulos muy altos, tanto en suero como en LCR, siendo estos del tipo IgG e IgM (Connolly y cols, 1971). Steele y cols (1976) han encontrado en sangre y LCR, factores bloqueantes específicos de la inmunidad celular.

En 1970, Koprowski, Katz, Oyanagi y Barbanti-Brodan hallaron el ME en cerebros de pacientes de SSPE, y junto a partículas de virus del sarampión, un papovavirus, por lo que piensan que la enfermedad estaría producida por la asociación de ambos. Desde luego, extractos de cerebros de SSPE, y no virus del sarampión, producen encefalitis subaguda en perros, terneros y corderos (Horta-Barbosa, 1971; Thein y cols, 1972), sin respuesta serológica alguna. También se ha demostrado este factor encefalitígeno en hurones (Katz 1970 y Thormar, 1973), hamsters y ratas (Byington, 1973). Wear y Rapp (1971) realizaron un experimento sumamente interesante: Inmunizan hembras adultas de hámster con virus del sarampión y a las crías, a las 48—72 horas del nacimiento, las inoculan con el virus. La mayoría de los pequeños hámster sobreviven, pero después de un mes y, tras darles drogas inmunosupresoras, los animales desarrollaron rápidamente una encefalitis mortal.

Ultimamente, la situación "no permisiva" que existe en la S.S.P.E., se piensa que es debida a una mutante del virus sarampionoso. La mutante viral queda bloqueada en un estadio del ciclo de replicación, posterior a la elaboración de la nucleocápside y anterior al proceso de gemación viral, a través de la membrana citoplasmática de la célula (Fleury y Bonnez, 1.977).

Con respecto a la inoculación experimental, la enfermedad se consigue en animales superiores a los cinco meses de incubación y bastan tres meses para el paso de animal a animal. En ellos la enfermedad se caracteriza por apatía y ataxia; el EEG muestran bruscas interrupciones. La enfermedad no es mortal en los animales y éstos entran en convalecencia con alteraciones cerebrales, que pueden evidenciarse siete meses después de la incubación.

En el hámster la encefalitis se produce entre los 8 y 18 días de la incubación, estando recuperados los supervivientes a los 21 días pese a que en su cerebro puede evidenciarse la lesión producida mucho tiempo después (Daine, Byington y Johnson, 1974).

#### *Epidemiología.*

La SSPE es una enfermedad mundial relativamente rara, que en Estados Unidos provoca unos cuarenta casos nuevos al año. Las tasas publicadas en los diversos países varían de 0,12 a 1,4 por millón de habitantes (Horta-Barbosa, 1972). En la mayoría de los países las tasas permanecen estables o disminuyen excepto en Nueva Zelanda y Suráfrica, que ascienden gradualmente (Brody y Gibbs, 1976). La enfermedad afecta a los varones más que a las hembras en una proporción de 3 a 1 o más (Horta-Barbosa, 1972) con una clara preponderancia de casos rurales sobre el medio urbano (Detels y cols, 1973). La edad media del comienzo es alrededor de los 7 años, ocurriendo la mayoría de los casos de los 4 a los 12, con un rango de 2 a 21 años. Los autores antes citados han comprobado que algunos niños con SSPE tienen antecedentes de exposición con animales enfermos principalmente perros y aves (gallinas) (Detels, 1973); incluso describen tres casos simultáneos en un área próxima a San Luis en 1968, inmediatamente después de una epizootia en la región.

Un hecho de gran valor al realizar la encuesta epidemiológica, fue el hallado por Horta-Barbosa y cols (1972) al comprobar que el 55% de 198 pacientes estudiados, habían pasado el sarampión antes de los dos años de

edad. Donner y cols en Finlandia, también comprobaron que de catorce pacientes, doce pasaron el sarampión entre los 6 y los 24 meses de edad. En un estudio caso-control de Detels (1973) con 42 pacientes, la edad media de pasar el sarampión fue de 15 meses en los enfermos de SSPE y de 48 meses en los controles. De este hecho se puede deducir lo siguiente: El padecer prontamente el sarampión, en presencia aún de anticuerpos maternos, interfiere la respuesta inmunocompetente normal del huésped y permitiría al virus sarampionoso establecer una infección crónica. De la misma manera que un sarampión anormal influiría en la SSPE, otros factores podrían hacerlo: así los mismos autores describen que un grupo de pacientes tuvieron varicela inmediatamente antes del sarampión. Por lo demás, el sarampión infantil no es grave y cursa sin complicaciones encefalíticas iniciales.

La observación de que existe una alteración en la inmunorepuesta del huésped está apoyada además en otros hechos: las fracciones globulínicas altas en suero y LCR, los inmunocomplejos y los factores inhibidores de la inmunidad celular hablan a su favor. Los test antigénicos de reactividad en la piel, están deprimidos y los niveles de IgA muy bajos (Gerion, 1971). Sever y cols (1974) hallan un período de incubación constante, entre el sarampión y el comienzo de la SSPE: 6 años.

El hecho de que SSPE ocurra fundamentalmente en niños del medio rural en el seno de familias de bajo nivel económico, llevó a diversos investigadores a pensar que un sarampión temprano sería un factor predisponente para un segundo hecho desencadenante del proceso nervioso. Es probable que el sarampión a edad precoz o una varicela previa al mismo, sucedan más frecuentemente en el interior de la ciudad, donde los niños parecen ser relativamente inmunes al SSPE. Sería la repetida exposición al virus sarampionoso en las primeras edades, mucho más frecuente en la gran ciudad, la que convertiría una respuesta incompleta del huésped en una completa, protegiendo así al niño de la SSPE. Otra teoría sería que el grupo de alto riesgo, estaría más expuesto a factores ambientales desencadenantes, como las zoonosis. Esta tesis estaría avalada por los hechos antes citados, como el más frecuente antecedente de contacto con aves y perros enfermos, la observación de otro virus en el sistema nervioso central de los pacientes y la observación experimental en hámster, de que drogas inmunosupresoras precipitan infecciones latentes al virus del sarampión, apareciendo una encefalitis.

Jabbour, Horta-Barbosa y cols, (1972) piensan que la vacuna antisarampionosa sería altamente beneficiosa para prevenir los casos naturales de la enfermedad e indirectamente la SSPE, no habiéndose demostrado en múltiples estudios efectuados el desarrollo de encefalitis del tipo de la enfermedad de Dawson en vacunados.

¿Y la tasa de anticuerpos tan alta, como explicarla? Quizás sobre este punto tenemos más datos prácticos. Sabemos que los anticuerpos en el propio sarampión significan poco: los niños con agammaglobulinemia, pasan un sarampión normal y quedan inmunes frente al virus pese a su falta de anticuerpos. Por el contrario, los sujetos sometidos a tratamiento con inmunosupresores que deprimen la respuesta celular junto a la humoral, tienen un sarampión muy grave, e incluso, fatal. Basándose en esto, la hipótesis de que en la SSPE hay una tolerancia especial en la que los linfocitos T fallan y el virus se propaga lentamente, es muy plausible. Este hecho se confirma por los estudios experimentales de Rustigian (1966) que demuestran la infección persistente por virus sarampionosos en presencia de anticuerpos, coexistiendo con una no-respuesta de la hipersensibilidad retardada de base celular. Este virus se propagaría por las terminaciones nerviosas o en la mitosis. El por qué está alterada la respuesta celular podría explicarse por la infección natural temprana, que daría lugar a una infección intracelular crónica, similar al modelo experimental de Rustigian.

Por último, diremos que para Adams y Bell (1976) el paso esencial en el desarrollo de la SSPE estaría en el momento en que el virus sarampionoso (RNA) codificara mediante una transcriptasa inversa la forma DNA, quizás mediante la coinfección con un papovavirus, realizada en el momento crítico adecuado. Este nuevo DNA replicaría tanto la nucleocápside de un nuevo virus lento (el verdadero agente de la SSPE) como membranas viroideas, que serían visibles al microscopio electrónico en forma de inclusiones tipo A de Cowdry.

#### *Anatomía Patológica.*

Aparece una intensa infiltración celular de mononucleares, con proliferación de la macroglia. En las neuronas se observa hipercromasia, lisis de la sustancia de Nissl, aumento de la concentración de proteínas y RNA, y a menudo inclusiones intranucleares del tipo A de Cowdry, acidófilas, como ocurre en las infecciones del herpes simplex; tienen un diámetro de 3-9

micras y contienen nucleocápsides helicoidales y otros fragmentos, expresión de los virus defectivos que antes mencionamos.

La desmielinización difusa que pudiera aparecer, parece ser que es de carácter secundario.

#### *Clínica.*

El período de incubación en el hombre no se conoce, si bien y según antes hemos citado sería de 6 años después de padecer el sarampión. El comienzo es insidioso y lento, con pérdida progresiva de las funciones cerebrales, incapacidad mental progresiva, trastornos extrapiramidales hipercinéticos, miclonías e hipertonia muscular, alteraciones de la visión. Parece que los síntomas más precoces son los psíquicos, con una combinación de apatía e irritabilidad en el hogar y de notorios errores en la lectura escritura y cálculo en el colegio, que duran semanas; poco a poco la incapacidad física y mental se van haciendo más manifiestas. La enfermedad dura de 6 meses a un año.

El diagnóstico se confirma:

- a) Por un aumento marcado de las globulinas en líquido cefalorraquídeo, que cuantificadas alcanzan valores de hasta 50-60 mgr %, (cifra normal 12%). Se trata de IgG. Se alteran las reacciones de Nonne-Appelt, Takata etc... y la curva del oro coloidal con gancho en la primera zona.
- b) Tasas de anticuerpos antisarampión muy elevadas, en suero y licuor.
- c) Alteraciones del electroencefalograma: Paroxismos bilaterales cada ocho segundos, consistentes en un complejo con una o dos puntas lentas y varias ondas lentas. Se han descrito bruscas paradas del trazado.
- d) Biopsia cerebral y obtención del virus por técnicas de co-cultivo antes citadas (Horta-Barbosa, 1969).

Pese a todos los intentos no existe tratamiento efectivo de esta enfermedad.

#### LA PANENCEFALITIS PROGRESIVA RUBEOLICA

La SSPE de la que hasta ahora hemos venido hablando tenía como base la existencia de infección sarampionosa previa, y la concomitancia de los



síntomas clínicos con el aislamiento del virus y títulos de anticuerpos específicos muy altos. Pero el virus del sarampión no es el único que puede dar lugar a panencefalitis de lenta instauración, sino que también se ha descrito del virus de la rubeola como agente causal.

No es este el lugar de hacer un recuerdo etiopatogénico, clínico y epidemiológico de la rubeola, pero sí de cara al tema que aquí tratamos, recordaremos que en la rubeola junto al cuadro clínico clásico y benigno de la infancia, puede afectarse la embarazada de menos de 4 meses, dando un cuadro grave de rubeola congénita con múltiples lesiones del neonato, entre las que destacan la retinopatía, catarata, sordera, cardiopatía, retardo psicomotor, etc. El virus en estos sujetos persiste durante años y se elimina por heces, orina, faringe y está presente en sangre y LCR (Rawls, 1967), si bien se desconoce el por qué de esa persistencia. Para unos se debería a un defecto de los mecanismos inmunocompetentes del huésped, por una "tolerancia" o por la inmadurez del sistema linfoide y de los macrófagos del feto. Para otros, lo que sucede es que el virus al penetrar en las células no las destruye, sino que se multiplica lentamente en ellas de forma independiente al DNA nuclear y de ahí la persistencia. El hecho quizás más claro es la existencia de una alteración del sistema inmunitario que se comprueba tanto en la inmunidad humoral (IgM muy altas, con IgG e IgA bajas; Schiuske y cols, 1969) como en la celular (displasia tímica, linfocitos anormales en el test de transformación blástica; Olson, 1968).

Lebon en 1974 describió el primer caso de deterioro mental progresivo en un niño de 14 años con historia de rubeola. En dos trabajos consecutivos del *The New England Journal of Medicine* de Mayo de 1975 se describió la aparición de casos de panencefalitis rubeólica y de panencefalitis esclerosante aguda por virus de rubeola. En el primero (Townsend, 1975) se estudian tres pacientes de rubeola congénita que desarrollaron entre los 10 y los 20 años, un cuadro caracterizado por espasticidad, ataxia y defectos psicológicos coexistentes con títulos muy altos de anticuerpos antirubeola y proteínas aumentadas en el líquido cefalorraquídeo. No se aislaron virus, pero el estudio anatomopatológico comprobó la ausencia de lesiones en neuronas corticales, siendo afectada la sustancia blanca por acúmulos de linfocitos y células plasmáticas perivasculares, nódulos de microglia y astrocitos. En uno de los casos estaba muy afectado el cerebelo, tanto en la sustancia gris como en la blanca. Aparecía también mineralización de la sustancia blanca.

Weil, Carnay y cols. (1975) describen el caso de un niño de 12 años, con rubeola congénita debido a la vacunación de su madre en su segundo mes de gestación. El niño mostró alteraciones del desarrollo somático e intelectual desde los dos años y a los once presentó el comienzo de una ataxia, incoordinación y movimientos mioclónicos, así como otras muchas alteraciones psiconeurológicas. Las tasas de IgG en LCR fueron muy altas (112,8 mgr%) con unos títulos de anticuerpos antirubeola en suero de 1/256 por RFC y 1/8192 por HIA, y en LCR de 1/256 por HIA. El test específico de inhibición de migración fue normal, pero no así el de citotoxicidad. Anatomopatológicamente, la biopsia del lóbulo frontal derecho demostró acúmulos perivasculares de linfocitos y células plasmáticas en la sustancia gris y blanca, así como otros signos de panencefalitis crónica. El hecho fundamental fue el aislamiento mediante cocultivo con células CV-1, a partir del material de la biopsia, de un virus que se identificó por inmunofluorescencia y test de interferencia con virus ECHO-11, como virus de la rubeola.

Así pues, podemos deducir que al igual que el virus del sarampión, el virus de la rubeola, tras un largo período de incubación que va desde la época fetal hasta los 10-14 años de edad, puede causar un trastorno cerebral del tipo de panencefalitis esclerosante crónica o subaguda.

#### LEUCOENCEFALOPATIA MULTIFOCAL PROGRESIVA

Esta rara enfermedad (PML) se produce en enfermos con afecciones malignas, sobre todo del sistema reticuloendotelial y se trata de un proceso grave desmielinizante, que fue descrito por primera vez en 1958 por Astrom, Maucall y Richardson. Como agentes etiológicos han sido descritos diversos papovavirus, en 1964 (Zu Rhein), 1970 (Zu Rhein, Padgett y cols.) 1972 (Narayan, Weiner y cols.) y 1973 (Narayan, Weiner y cols.).

#### Etiología.

Con la finalidad de demostrar el agente causal y a partir de material procedente de cerebros de enfermos, se han inoculado células cerebrales de feto humano, mediante fusión con células de riñón de mono o, lo que es más fácil, por búsqueda mediante sueros específicos con técnica de anticuerpos fluorescentes o aglutinación al microscopio electrónico (Weiner, 1973). Dos son los tipos de papovavirus (virus DNA de 40 milimicras, con un gradiente

de densidad en cloruro de cesio de 1,32 a 1,34) encontrados en enfermos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML):

a) Partículas del virus JC fueron por vez primera aisladas de un enfermo de PML, en células fetales humanas de la glía, a partir de un sujeto de Wiscosin que previamente padecía un Hodgkin (Padgett y Zu Rhein, 1971). Este virus es capaz también de producir experimentalmente tumores cerebrales en hámster recién nacidos (Walker, Zu Rhein y cols, 1973). Los mismos autores han demostrado en el 50% de 406 personas de Wiscosin, niveles significativos de anticuerpos inhibidores de la hemaglutinación frente al virus JC, lo que indica que la infección está muy extendida.

b) Partículas de virus semejantes al SV40, se aislaron por primera vez de dos pacientes de PML por Weiner, Narayan y cols. en 1972; ambos virus aislados (con gradiente de densidad de 1,31) que también han demostrado ser oncógenos en hámster recién nacidos, no son absolutamente iguales a la cepa prototipo de virus SV40: difieren en las placas que producen y en su termosensibilidad (Takemoto, 1966 y 1970). La mayor parte de los monos poseen infecciones latentes por el SV40 y el hombre se contagió entre 1955 y 1961 con motivo de las campañas de vacunación antipoliomielítica. Por ello existen anticuerpos demostrables en sujetos vacunados de la polio, pero también en personas no vacunadas (Shah, 1971, 1972, 1973); precisamente los dos sujetos antes referidos con PML no estaban vacunados.

c) Por último, diremos que otro virus del grupo de los papova, el BK, se ha aislado de la orina de un paciente que fue sometido a tratamiento inmunosupresor cuatro meses antes de un trasplante renal (Gardner y cols, 1971). Las partículas virales fueron observadas al microscopio electrónico e inoculadas en células de riñón de mono y en células Vero con producción de efecto citopatogénico.

#### *Epidemiología.*

Se han descrito unos 150 casos de la enfermedad, en Estados Unidos, Canadá, Europa, Israel, Australia y Japón. La PML aparece entre los 50 y 60 años de edad, con unos valores extremos de 18 y 84; las proporción por sexos es de 3 a 2, a favor del masculino, sin profesión alguna predominante (Zu Rhein, 1969).

Hay un hecho de gran interés en todos los sujetos con PML: la existencia de una enfermedad previa, encontrándose entre ellas linfoma,

Hodgkin, y otras linfopatías malignas, enfermedades benignas con afectación del SRE como la tuberculosis y sarcoidosis; y carcinomatosis. También se ha descrito en casos de silicosis, bronquitis crónica, asma, lupus eritematoso y púrpura trombocitopénica idiopática. Por último, se han descrito en sujetos sometidos a trasplante renal tras tratamientos inmunosupresivos (Manz, 1971; Legram, 1973; Zu Rhein 1974). También se han descrito casos sin enfermedad aparente alguna (Earle, 1970), pero en la mayor parte de ellos nos encontramos con un antecedente de haber sido tratados con radiaciones, antimitóticos, inmunosupresores o esteroides.

Todos estos antecedentes sugieren que la enfermedad pudiera desarrollarse en sujetos con un fallo del sistema inmunocompetente, en los que el papovavirus latente tendría más facilidad para desarrollar las lesiones neurológicas. Estos virus, ampliamente extendidos en la población, no afectarían más que a los enfermos en que la respuesta inmune disminuye las defensas.

Las lesiones desmielinizantes de la enfermedad, no parece hoy haber duda, de que son resultado directo de la infección viral, ya que se han observado abundantes viriones en los oligodendrocitos, cuya ruptura podría ser la causa directa de la pérdida de mielina (Narayan, 1974).

No se ha encontrado en ningún caso de infección por los tres distintos tipos de papovavirus citados, acción oncógena humana.

#### *Anatomía Patológica.*

La lesión característica es la aparición de múltiples zonas de desmielinización, con tendencia a confluir, visibles a la simple inspección macroscópica y que afectan sobre todo a los hemisferios cerebrales pero también pueden hallarse en cerebelo y tronco cerebral (mesencéfalo, protuberancia y bulbo).

Al microscopio es característica la presencia de inclusiones eosinófilas intranucleares en los oligodendrocitos; el núcleo está aumentado de tamaño y picnótico. Se puede observar hiperplasia de los astrocitos, con aparición de astrocitos gigantes o figuras de mitosis.

#### *Clínica.*

La PML se caracteriza por una afectación difusa de los hemisferios cerebrales. El signo clínico más importante es una hemiparesia-parálisis

flácida o espástica, que se acompaña de un declive progresivo de las facultades mentales. En un gran número de casos aparecen alteraciones de la visión, que pueden llevar a la ceguera total. También aparecen otros signos como afasia, disartria, nistagmus, vértigos, disfagia, etc.

La enfermedad es rápidamente mortal en un espacio de tiempo de 3 a 4 meses después de la aparición de los primeros síntomas. Sin embargo, se han descrito pacientes que han sobrevivido más de un año y hay un caso (Hedley Whyte, 1966) de supervivencia de más de cinco años; estos casos han aparecido sólo en aislamientos de virus SV40, lo que implica diferencia de virulencia entre los diversos papovavirus responsables.

#### VISNA-MAEDI

De 1935 a 1951 en diversas granjas del suroeste de Islandia, se observaron casos esporádicos de una enfermedad parálitica de los corderos sobre todo de la raza Karakul, hasta entonces desconocida. La enfermedad fue denominada visna, que significa encogimiento, consumirse, por los síntomas que da este parálisis en las ovejas. En las mismas áreas donde apareció el visna, fue descubierta también una nueva enfermedad ovina, consistente en una adenomatosis pulmonar o neumonía crónica progresiva de la oveja, que fue denominada maedi, que significa disnea, el síntoma más significativo de la enfermedad. Entre los años 1949 y 1957 se consigue por Sigurdson y cols. la transmisión del visna a ovejas sanas, y el mismo autor también consigue unos años después la transmisión del maedi. En 1957 la misma escuela de Sigurdson, Palsson y Thormar consigue aislar del cerebro un virus productor del visna, que cultivan y además por inoculación intrapulmonar, da un cuadro en todo igual al maedi, demostrando así que se trata del mismo agente el que produce ambas enfermedades, ya que del Maedi habrá sido aislado un virus similar en 1958. Posteriormente, la enfermedad, y el virus productor, han sido encontrados en otros muchos países.

El visna es una leucoencefalitis desmielinizante y el maedi es una adematosis pulmonar.

#### Etiología.

Los estudios realizados mediante cultivos en células de plexos coroideos de oveja, han permitido un conocimiento bastante exacto del agente pro-

ductor, realizado, sobre todo, a partir de las cepas K485 y K796 de visna y M88 de maedi.

Dos son los tipos de partículas observadas en el visna. Unas esféricas formada por una doble pared y un core central, y otras partículas más pequeñas formadas por una parte central, y una envoltura con espículas, semejantes al virus gripal. Estas últimas serían las verdaderas partículas infectantes, mientras que las primeras se piensa que son partículas de transición, formadas por el virus rodeado de una envoltura, que le da la membrana citoplasmática de la célula infectada. El tamaño del virus es de 65 a 110 nm, ocupando al core central un tercio o la mitad del diámetro; las espículas tienen de 80 a 100 Å de longitud. El nucleóide de unos 80 nm de diámetro contiene estructuras filamentosas de 25 Å, una disposición interna que sugiere una estructura helicoidal y un diámetro de helix del RNA de 70 a 80 Å (Thormar, 1974). El virus del maedi es similar.

Estos virus se inactivan por éter, cloroformo, fenol, alcohol, formol, periodato y tripsina; se destruyen por calentamiento a 56° y pH de 4,2. Son resistentes a las nucleasas y bastante a la inactivación por ultravioletas.

El virus químicamente es un RNA, con dos componentes mayores, llamados 60—70 S y 4 S. Al comprobarse que la multiplicación se inhibía por la 5—bromodesoxyuridina y la actinomicina D (inhibidores de las síntesis del DNA) se pensó que la acción del virus dependía de la síntesis y función del DNA, lo que se ha comprobado en 1970 por Lin y Thormar al observar que las partículas poseen una DNA polimerasa-RNA dependiente o transcriptasa inversa, hecho comprobado por Stone (1971). La composición química en polipéptidos es hoy día igualmente bien conocida (Mountcastle y cols, 1972). El virus maedi tiene propiedades esencialmente similares al de visna (Lin y Thormar, 1972). Sin embargo, el RNA viral del maedi posee componentes 62S, 36S y 4S, uno de los cuales difiere manifiestamente del virus visna (Harter y cols, 1973).

Desde el punto de vista antigénico, el virus visna da lugar a la formación de anticuerpos neutralizantes, fijadores del complemento, de fluorescencia y los que se han comprobado son más sensibles, demostrables por hemaglutinación pasiva, usando hematíes tanizados de cordero, que además indican la actividad de las IgM, al contrario que los otros que detectan IgG. Existe una clara relación inmunológica entre el virus visna y el maedi, si bien, aunque todos los antiseros maedi, neutralizan las cepas visna y maedi,

algunas cepas de maedi sólo son parcialmente neutralizadas por el suero antivisna.

Desde el punto de vista de su cultivo, el virus crece en las células de plexos coroideos de carnero. En ellas se ha estudiado el ciclo infectivo en todas sus fases, tasa de adsorción, período de latencia, maduración a nivel de la membrana celular y producción de partículas infecciosas por gemación. El efecto citopatogénico característico es la aparición de células gigantes estrelladas multinucleadas. También se han obtenido cultivos en células de plexos coroideos de primer explante de bóvidos, suidos, cánidos y humanas, así como en líneas continuas de origen bovino y porcino.

Por último, y desde el punto de vista etiológico, se ha encontrado que los agentes de la neumonía intersticial progresiva de la oveja, de una enfermedad de los Países Bajos llamada Zwoegerziekte, y de la neumonía progresiva de Montana, son los mismos que los del visna-maedi (De Boer, 1966; Kennedy y cols, 1968; Rogers y cols, 1971; Stone 1971; Takemoto y cols, 1971).

Los virus del visna y maedi muestran una semejanza morfológica y bioquímica con los oncornavirus, si bien su carácter productor de tumores no es aún claro, aunque se ha conseguido demostrar su capacidad de transformar células murinas (Takemoto y cols, 1971).

#### *Epidemiología.*

Estas enfermedades son muy poco contagiosas y aparecen en el ganado ovino después de un período de incubación de 2 a 6 años, similar al que es necesario para la infección experimental (8 meses a 4 años). La enfermedad maedi se transmite mediante la tos, es decir, por vía aérea (Gudnadóttir, 1966). Esta vía parece también que es la de transmisión del visna, e incluso la del Zwoegerziekte (De Boer G.F. citado por Gudnadóttir, 1974). El virus puede ser aislado de sangre (superficie de los leucocitos), saliva, SRE, cerebro, pulmón y líquido cefalorraquídeo.

La enfermedad no se ha demostrado que pueda pasar al hombre por contacto, vía aérea o ingestión (Gudnadóttir 1974), si bien en el hombre se han descrito títulos bajos en la reacción de fijación de complemento y neutralización (Thormar, 1963), ya que existen reacciones inmunológicas cruzadas con el virus parotídico.

#### *Anatomía Patológica.*

En el visna aparecen lesiones inflamatorias de la sustancia gris y blanca con infiltración de células redondas acompañadas de afectación meníngea y periependimaria. Estas lesiones son acompañadas por una desmielinización difusa de la sustancia blanca del cerebro, cerebelo, puente, bulbo y médula. Se ha descrito una hipertrofia e hiperplasia del sistema retículo-endotelial.

Microscópicamente los pulmones en el maedi tienen un aspecto grisáceo y un aumento del peso dos o tres veces superior al normal. Al microscopio se observa una inflamación crónica intersticial, con densa infiltración celular, hiperplasia de los músculos lisos en los septos alveolares y ligera fibrosis; suele existir hiperplasia linfoidea perivascular y peribronquial. Los ganglios hiliares están aumentados de tamaño.

#### *Clínica.*

La enfermedad visna es de comienzo insidioso y suele comenzar con paresia del tren posterior, seguida de parálisis paulatina, hasta total, y muerte por hemiplejía. La evolución es bastante rápida y en ningún caso sobrepasa los dos años. Se puede demostrar la presencia de leucocitosis sanguínea (linfocítica) y pleocitosis en el LCR (signo muy precoz, de 1 a 3 meses en la infección experimental).

El maedi cursa con disnea y tos seca, que llevan a neumonía e insuficiencia respiratoria y muerte. El curso es también fatal, la leucocitosis linfocítica es más marcada que en el visna.

La presencia natural y experimental de casos mixtos de visna y maedi no es en absoluto infrecuente.

De todo este estudio se puede deducir que visna y maedi son dos formas clínicas e histopatológicas de una misma infección. Aunque se conocen muchos datos del virus productor, falta mucho camino por recorrer en cuanto al huésped, y cómo de la interacción de ambos puede deducirse, el largo período de incubación y las manifestaciones clínicas, que hasta ahora, en todos los casos, son mortales.

#### ENFERMEDAD DE BORNA

Con este nombre se conoce a una meningoencefalitis equina. El nombre de "Borna" deriva de la localidad de Saxony donde existió una grave

epizootia en los años 1894—96 (Topley, 1975). La enfermedad está ampliamente distribuida en el mundo, y puede causar epidemias de hasta un 95% de mortalidad. Encefalomiелitis similares se han encontrado en ovejas y en ganado vacuno y venados. Produce lesiones histopatológicas en el SNC y nervios periféricos, con unas características inclusiones (cuerpos de Joest-Degen) en las grandes neuronas del asta de Ammon.

La enfermedad tiene un período de incubación de pocas semanas a varios meses y es debida a un virus RNA de 50—60 nm. con espículas que se encuentra en saliva y secreciones nasales, pudiendo aislarse de éstas (y de orina y leche) mediante inoculación intranasal e intracerebral en el conejo, sobre todo en el de cinco días de edad. El virus también crece en membrana corioalantoidea del pollo. Da lugar a una respuesta humoral con presencia de anticuerpos demostrables en los animales infectados, por fijación de complemento o inmunofluorescencia. La enfermedad tiene un curso fatal en 5 a 20 días.

Esta enfermedad ha servido como ejemplo de viriasis, en que el agente causal actúa de forma lenta, si bien para algunos autores no puede incluirse entre las mismas, y sí entre las encefalomiелitis equinas por arbovirus.

### C. AFECCIONES POR INMUNOCOMPLEJOS O/Y ANTICUERPOS NO NEUTRALIZANTES

#### ENFERMEDAD ALEUTIANA DEL VISON O PLASMOCITOSIS VIRICA

Esta enfermedad, que se describió en 1956 por Hartsough y Gorham, afecta al visón (*Mustela vison*) que posee una mutación homocigótica recesiva que le da un color gris-azulado, y que al aparecer en Oregón en 1941, le dieron el nombre de aleutiana en semejanza al color del zorro azul aleutiano. Junto al interés económico que representa la pérdida de gran cantidad de visones por la enfermedad, ésta se mostró de un gran interés al comprobarse su posible etiología viral, concomitante con un elevado título de anticuerpos, que lleva la producción de unos complejos antígeno-anticuerpo que dan origen a unas lesiones cuyo denominador común es la plasmocitosis.

#### Etiología.

El virus, que tiene un tamaño de unas 25—50 milimicras (Tsai y cols, 1969), es de los más pequeños conocidos y es sensible al éter, desoxicolato, proteasas, nucleasas y 56° durante 30 minutos; por el contrario se inactiva por el fenol, los rayos ultravioletas y una temperatura de 80° durante media hora. Por estas propiedades podría incluirse dentro de los parvovirus.

La única célula que contiene *in vivo* al virus es el macrófago, como puede demostrarse por técnicas de fluorescencia (Porter, 1969). Se comprueba su existencia en el citoplasma, si bien no se sabe con certeza si allí se replica o si es fagocitado como inmunocomplejo.

*In vitro* se puede cultivar en células de primer explante de visón, de riñón de mono y en células humanas de la cepa WI 38 (Porter y Jarsen, 1974).

Una típica y muy precoz hipergammaglobulinemia (con la consiguiente hiperproteinemia) aparece en la enfermedad: si la cifra normal de GG es 0,7 grs por 100 ml de suero, aparecen cifras de 3,5 o más en los visones

afectados. Cualitativamente se comprueba a los 10 días de la incubación unos títulos altísimos de anticuerpos específicos demostrables por inmunofluorescencia (1/100.000), fijación de complemento (1/260.000) y precipitación (Gorham y cols, 1971; Cho y cols, 1972). En este momento no existe enfermedad ni ninguna lesión demostrable, pero lo que es más importante: pese a esos títulos elevados (que coinciden con el máximo de virus titulable en el visón: 108 a 109/gr de bazo) el virus no se neutraliza por ellos, siendo el propio suero de los visones, infectados crónicamente, contagioso (Henson y cols, 1966; Porter, 1969). Además, y como comprobación de que el virus está combinado con los anticuerpos pero no neutralizado, puede extraerse por tratamiento con un exceso de suero antigammaglobulina de visón (Porter, 1967). Alguno de los visones que sobreviven a la inoculación durante más de un año, tienen proteinuria de Bence-Jones, pero no lesiones esqueléticas (Porter, 1965). No existen estudios sobre la hipersensibilidad celular en esta enfermedad.

Todos los tipos de visón son sensibles a la enfermedad, pero es el aleutiano (predisposición genética marcada en esta enfermedad) el que desarrolla más pronto, y de forma más grave, la enfermedad que lo mata en 3 a 5 meses. En el hámster se ha podido también reproducir la enfermedad y como en los otros visones, la muerte sucede alrededor del año de la inoculación. Los períodos de incubación son en todos los casos de 3 a 4 semanas.

Dos casos humanos de enfermedad (Chapman, 1963) se han descrito, pese a que múltiples estudios serológicos en las personas que trabajan con estos visones, han dado reacciones negativas o positivas muy bajas, quizá por reacciones cruzadas.

#### *Epidemiología.*

La enfermedad puede inocularse a visones criando, atravesando la placenta e infectando al feto, siendo en él la enfermedad mucho menos grave que en la infección postnatal. Pero éste no debe ser el mecanismo más frecuente de contagio. El virus se excreta por la orina, saliva y heces por lo que se piensa que la transmisión se realiza por las jaulas en los criaderos; la transmisión por alimentos no parece jugar un papel importante.

#### *Anatomía Patológica.*

La lesión más importante es la plasmocitosis que afecta a médula ósea,

bazo, ganglios, hígado y riñón, si bien no existen lesiones osteolíticas como en el mieloma humano. La glomerulonefritis aparece en los casos graves y suele ser la causa de muerte: se observa una gran proliferación del mesangio en el interior del glomérulo y mediante técnicas de inmunofluorescencia y de elución ácida, se comprueba a lo largo de las paredes de los capilares la presencia de IgG, C3 y antígeno viral. Los mismos hallazgos pueden hacerse en las arterias de diversos órganos del animal. Por otra parte, los inmunocomplejos pueden encontrarse por ultracentrifugación del suero (Porter, 1965) y el test de Coombs se halla en consonancia con la gravedad de las alteraciones tisulares (Saison, 1966).

Un argumento que creemos de gran interés es el Cheema (1972) en el que administrando dosis continuadas de ciclofosfamida (conocido supresor de la formación de anticuerpos) a visones infectados, es capaz de suprimir las lesiones de la enfermedad más de 16 meses, pese a que el virus no se afecta. Esto comprueba que la plasmocitosis y la hipergammaglobulinemia que aparecen, se deben a los enormes títulos de anticuerpos, y que son los inmunocomplejos circulantes (que no neutralizan el virus por lo que persiste) los que depositándose en riñón y arterias son los causantes de las lesiones anatomopatológicas. Es decir, que la infección viral sería inocua y que la enfermedad hay que atribuirla a la respuesta humoral del huésped frente a aquél. La inmunización del visón con una vacuna de virus muertos seguida por la inoculación con virus vivo, da lugar a una enfermedad acelerada (Porter, 1972).

#### *Clínica.*

En los animales se observa anemia progresiva, caquexia, uremia y hemorragias en el tracto gastrointestinal.

#### CORIOMENINGITIS LINFOCITARIA

Los arenavirus son un grupo de virus RNA, con un antígeno de grupo demostrable por inmunofluorescencia (Rowe, 1970) y que en el momento actual incluyen al virus de la coriomeningitis linfocitaria, virus de la fiebre de Lassa y los virus miembros del grupo Tacaribe: Amapari, Junin, Latino, Machupo, Paraná, Pichinde, Tamiami y Tacaribe. De ellos el que más nos interesa aquí, pues han sido tomado como ejemplo de infección persistente, es el de la coriomeningitis linfocitaria (CML) y el virus Junin.

*Etiología.*

El virus de la CML fue aislado en 1934 por Armstrong y Lillie y posteriormente Rivers y Scott lo encontraron como responsable de casos de meningitis no purulentas en el hombre. Traub en 1935 descubrió que el huésped natural de la enfermedad es el ratón casero (*Mus musculus*). A lo largo de los últimos 35 años el virus de la CML se ha comprobado que tiene poco interés como agente productor de meningitis humanas, pero mucho y muy importante como modelo *in vivo* e *in vitro* de infección persistente y de tolerancia inmunológica. La literatura mundial sobre esta infección es muy amplia, de la que destacamos las revisiones de Hotchin (1971 y 1974), Pfau (1974) y Cole y Nathanson (1974).

El virus es un RNA, en forma de partículas redondeadas de 50 a 300 milimicras, con envoltura y espículas. Se ha comprobado física y químicamente que el RNA que posee es de dos clases, uno del propio virus y otro similar al de los ribosomas de la célula huésped (Pedersen, 1973), lo que nos indica que esta célula se encuentra muy imbricada en la partícula viral, ya que también la envoltura viral posee estructuras provenientes de la membrana celular.

*Patogenia.*

En el momento actual se piensa que la infección por el virus de la CML, es el resultado del intento de eliminar por parte del huésped, al agente causante mediante una respuesta inmunológica.

El ratón adulto inoculado con virus CML desarrolla rápidamente (6—8 días) una infección fatal y generalizada, mientras que si inoculamos al animal a las pocas horas del nacimiento o por vía placentaria, desarrolla una infección persistente, sin ningún daño aparente al huésped. Sin embargo, a los 10—12 meses de vida, el ratón desarrolla una enfermedad progresiva y fatal con afectación del SNC (encefalopatía inflamatoria), glomerulonefritis crónica (por complejos antígeno-anticuerpo) e hipergammaglobulinemia. Además, si inoculamos al adulto previamente convertido en inmunológicamente incompetente por radiaciones X, inmunosupresores o suero antilinfocitario, el animal no sufre lesión alguna; pero el virus se replica en él y establece una infección crónica que persiste, hasta que la respuesta inmunológica se restaura y entonces el animal enferma. Si células esplénicas inmunes a CML se inoculan a dicho ratón inmunosuprimido e infectado

previamente, la protección conferida por la supresión se pierde y el ratón muere con la clásica enfermedad a los 6 días (Cole y Nathanson, 1974).

Gran cantidad de estudios *in vitro* han demostrado que el antígeno viral se encuentra en la superficie de las células infectadas y que tales células son susceptibles de lisis por anticuerpos-complemento y por células asesinas, provenientes de linfocitos T sensibilizados.

Por tanto, para que se dé la infección crónica se necesita: a) Altos niveles de virus en todos los tejidos, o si se quiere, de antígenos virales en la superficie de las células infectadas; b) Un sistema inmunoincompetente, es decir, unos linfocitos T con capacidad de expansión clonal disminuida o abortada, y unos linfocitos B alterados, no capaces de inducir respuesta humoral. A este tipo de infecciones Hotchin (citado por Cole y Nathanson, 1974) le denomina "infección tolerada persistente", si bien según las denominaciones que nosotros empleamos al principio, debería ser sólo infección persistente.

Hotchin (1974) como resumen del papel que puede jugar la "infección transitoria cíclica" en los procesos víricos lentos y tomando como modelo el virus CML, pero aplicable a la enfermedad aleutiana del visón, a los virus LDH, a la anemia infecciosa equina, a la rabia en los murciélagos, a la hepatitis sérica B en el hombre, e incluso a otras afecciones cerebrales crónicas humanas en las que el daño celular paulatino puede producirse por periódicas incorporaciones de antígeno al exterior de la membrana celular, cita las siguientes propiedades de dicha infección cíclica transitoria:

- Curable por anticuerpos.
- Interferencia intrínseca homóloga (grupospecífica) o inmunidad.
- No es necesario el interferón.
- Elevación cíclica temprana y caída de la inmunofluorescencia específica y de la producción de virus.
- Fase refractaria de virus libre, seguida de fase productiva de virus.
- Efecto citocida escaso o nulo.
- Cambios citopáticos suaves y temporales.
- Las células continúan multiplicándose durante la producción de virus y en las fases refractarias.
- Las fases refractarias se continúan por otras de susceptibilidad completa.
- Las células recuperan su susceptibilidad aisladas en clonas, en presencia de anticuerpos.
- Producción de dianas o placas anulares en los cultivos.

## FIEBRE HEMORRAGICA ARGENTINA

El virus Junin es el causante de una enfermedad conocida en la Argentina como el "mal de los rastrojos" que cursa con fiebre, leucopenia, enantema y afectación renal. El virus, cuyos huéspedes naturales son los roedores, está emparentado con el virus Machupo, causante de la fiebre hemorrágica de Bolivia. El nombre de Junin, le viene por la localidad donde se hospitalizaron los pacientes en que por primera vez fue aislado el virus (Parodi y cols.). El virus ha sido aislado y cultivado en gran cantidad de células de primer explante y de líneas celulares, demostrando ser las células Vero el sistema más convincente para el estudio. Cobayas, hámsters y ratones recién nacidos son los animales experimentales de elección. Una reciente y muy completa revisión del virus Junin ha sido realizada por Celia Coto (1974).

Desde un principio el virus Junin, demostró la propiedad de producir la enfermedad o de persistir en las células sin efecto patógeno alguno. La aparición o no de enfermedad parece estar regulada por la respuesta del huésped. En el cobaya la posibilidad del virus para crecer en el sistema linfático, le permite actuar como un agente inmunosupresor, ya que altera la respuesta proliferativa de los linfocitos *in vivo* y de la transformación blástica *in vitro*, hechos similares a lo demostrado en las infecciones rubeólica y del virus CML (véase antes). Algo parecido a estas infecciones también sucede en los estudios de la interacción virus-célula *in vitro*: los cambios citopatogénicos producidos no son normalmente citocidas, sino que se crea una infección, "steady-state" o infección *in situ* constante. Pudiera esto explicarse pensando que el genoma viral va a depender de una serie de influencias regulatorias de la célula huésped, en las que no interviene para nada el interferón, y que impiden la replicación continua del virus.

Por otra parte, el desarrollo de la enfermedad en el ratón infectado en el laboratorio, depende claramente de la edad del huésped. En el ratón recién nacido, la infección es mortal tras el desarrollo de síntomas neurológicos. En el adulto, el 90% de los casos sobreviven, aislándose el virus en el cerebro, sin signo clínico alguno de enfermedad. Si el animal es timectomizado, o de recién nacido se le somete a un tratamiento con suero antitimocitos, la enfermedad no se puede reproducir, lo que hace pensar que aquella es debida, más que nada, a una reacción de hipersensibilidad tardía del huésped, y a que los altos títulos de anticuerpos circulantes no poseen ningún valor neutralizante.

## ANEMIA INFECCIOSA EQUINA

Esta enfermedad, descrita por primera vez en Europa en 1843, se caracteriza por la destrucción de los hematíes de los équidos, debida a la persistencia del virus causal y a las lesiones que aparecen por la respuesta inmunológica al mismo.

El virus causal, con las características de un oncornavirus, es virus RNA, etersensible, con un tamaño de 90—140 milimicras, formado por una membrana o envoltura única y un nucleoide central de 40—60 milimicras de diámetro (Nowinski, 1970): posee una transcriptasa inversa. Crece en células de médula ósea y en linfocitos circulantes de caballo, siendo en la superficie de éstos últimos donde se han verificado todos los estudios. A partir de cualquier vía parenteral y tras ser fagocitado por los macrófagos, el virus, mediante una diseminación hematogena, puede llegar a cualquier parte del organismo. La respuesta inmune se caracteriza por la aparición de anticuerpos fijadores del complemento, precipitantes, y de fluorescencia. McGuire y cols. (1973) han demostrado la existencia de inmunocomplejos circulantes en el suero, al igual que en la plasmocitosis vírica del visón aleutiano o en la coriomeningitis linfocitaria. Sin embargo la respuesta linfocitaria es totalmente normal. Kono demostró que virus aislados de un caballo inoculado no eran neutralizados *in vitro* por anticuerpos obtenidos del mismo animal, que los poseía a títulos muy altos.

La patogenia de la enfermedad indica que los hematíes del caballo que padece o ha sido infectado por el virus, están recubiertos por este, C<sup>3</sup> y anticuerpos específicos. Estas alteraciones en la superficie de la célula aumentan su fragilidad osmótica, disminuyen su vida media y favorecen la eritrofagocitosis. Esto explicaría el signo fundamental: la aneimia. También se ha demostrado que ésta sería la causa de la glomerulonefritis (véase esta lesión y su génesis en la plasmocitosis vírica). La ciclofosfamida inhibe la aparición de lesiones. El papel de los macrófagos sería muy importante, ya que servirían para perpetuar la infección, una vez fagocitados los inmunocomplejos. Otra forma de explicar la persistencia viral sería el paso del virus de célula a célula, al abrigo de los anticuerpos humorales. Por fin, Kono y cols. explican la persistencia sugiriendo que existen virus mutados o con antígenos modificados en cantidad suficiente para escapar a los mecanismos protectores; ello explicaría también la existencia de las recidivas, de los brotes de anemia febril.



## OTRAS INFECCIONES ANIMALES

La patogénesis de otras enfermedades virales como la *peste porcina africana* (Coggins, 1974) producida por un iridiovirus, la enfermedad de Marek (una neoplasia linfoproliferativa provocada por un herpes virus), (Purchase, 1974), otros herpesvirus de los pavos (Purchase, 1974), los virus lentos de la *parálisis de las abejas* (Baylay y Woods, 1974) etc., en los que hay afectación crónica o inoperante de algunos de los animales afectados, se podría explicar también por mecanismos mixtos de infección intracelular y alteración del sistema inmunocompetente. Un modelo muy interesante de infección viral es el constituido por los *LDH-virus*, unos togavirus que producen una infección persistente en el huésped, en la que destaca, junto a una elevación de la lacticodeshidrogenasa sérica (de ahí su nombre), una alteración inmunológica que permite la cronicidad de la infección celular (Riley, 1974).

La enfermedad de Marek en los pollos plantea una cuestión muy interesante de infección por herpesvirus. El virus causal (el primer adenovirus oncógeno demostrado) se replica en el epitelio folicular de las plumas y se asocia con una alta incidencia de linfomas a temprana edad. Se ha demostrado que la inmunización de los pollitos recién nacidos con un herpesvirus atenuado, a partir de los pavos previene la enfermedad tumoral linfática. Bien es verdad, que ese virus produce una infección persistente en los pollos inoculados y no previene la infección por el virus salvaje. Es decir, que los pollitos inmunizados pasan una infección continuada por ambos virus, pero ninguno desarrolla la enfermedad. La enfermedad de Marek es la primera viriasis lenta en que existe un método eficaz de prevención.

Otro agente, si bien no es un virus, con los mismos mecanismos de persistencia sería el agente de la *catarata del ratón lactante* (Clark, 1974) que en el momento actual es considerado como un *micoplasma* lento, lo que abriría un nuevo campo de la patología, ya que se ha observado una asociación de este agente con leucoencefalopatías inflamatorias e hidrocefalias en el ratón. Por último, y como modelo experimental, tiene también sumo interés el estudio de los reovirus murinos (Stanley, 1974), que son capaces de inducir experimentalmente hidrocefalia, hepatitis, linfomas y amiloidosis, todas ellas de tipo lento, con períodos de incubación largo (hasta 700 días), y que demostraron el papel de las células linfocitarias en la génesis de dichos procesos.

## D. OTRAS AFECCIONES LENTAS EN ESTUDIO

La literatura médica moderna está repleta de trabajos sobre la transmisión y aislamiento de virus a partir de enfermos de *esclerosis múltiple* en placas. Se han aislado agentes que luego resultaron ser el virus rábico (Margulis), virus del herpes simplex (Gudnadóttir), scrapie (Pálsson), mixovirus (Adams e Imagawa) y otros virus. Prineas (1972) consigue demostrar nucleocápsides de mixovirus en el cerebro de un joven muerto de esclerosis múltiple y ter Meulen y Koprowski (1972), mediante técnicas de cocultivo, aislan viriones de un virus parainfluenza tipo 1, denominado 6/94.

Kempe (1973) comprueba en el 30% de pacientes con la enfermedad anticuerpos frente al virus vaccinia; pero también se han demostrado en ellos títulos más altos que en los controles de población sana, a virus sarampionoso (Norrby), herpes simplex, varicela, adenovirus, parainfluenza 3, parotiditis y rubeola.

Junto a estos datos etiológicos, la epidemiología sugiere la existencia de tres factores en la enfermedad. Un factor genético (el haplotipo HLA-A3-B7-Kuwert-), un factor ambiental (demostrado por las diferentes distribuciones geográficas y las emigraciones) y un factor edad (aparición entre los 15 y 55 años, tras una infección en la pubertad y un período de incubación que la mayoría de los autores cifra en 20 años). Pero ninguno de estos datos excluye, sino que confirman, el hecho de que la esclerosis múltiple sea producida por uno o distintos virus lentos. Como en todas estas enfermedades, la inmunidad celular alterada (Jersild, 1977) jugaría un papel muy importante.

De la misma forma, otras líneas de investigación se han dirigido a la esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Parkinson, epilepsia parcial continua, meningoencefalitis, etc. (Johnson y Herndon, 1974).

## EL PROBLEMA DE LA RABIA

El período de incubación de la rabia en los animales es muy variable.

señalándose para la infección natural de 10 a 209 días (Debbie, 1974) y para la experimental, si bien es la excepción de 120 a 611 días. En el hombre, un 4—10% de los casos tienen un período de incubación de 6 meses o más. Este período sabemos que varía con relación al lugar de la puerta de entrada y a la dosis del virus, pero no tanto como para explicar períodos latentes tan largos. Murphy y cols. (1973) han podido demostrar el camino centrípeto fundamental de los virus hacia el SNC, que comienza con la infección de los miocitos en el lugar de la inoculación y continúa por las terminaciones nerviosas y axoplasmas de las neuronas, lo que permite el paso de elementos subvirales a las neuronas adyacentes y a los espacios intercelulares. Para Baer y Cleary (1972) el virus persistiría en el sitio de la inoculación. Para Lepine (1951) sería en el cerebro, activándose por ACTH por traumas, infecciones o intoxicaciones. La posibilidad de la latencia aumentó al conocer que los vampiros son portadores asintomáticos de la enfermedad; parece ser porque el virus se encuentra en la grasa marrón, donde se ha aislado en repetidas ocasiones. Por otra parte, las pequeñas lesiones que aparecen en las neuronas infectadas por el virus de la calle, a diferencia de la gran citolisis e inflamación de otras viriasis del SNC, podrían explicar el lento desarrollo de la enfermedad. También ha sido demostrada la existencia de títulos altos de anticuerpos neutralizantes en LCR, en diferentes animales que sobrevivieron a la enfermedad. Constantine (1967) sugiere que hay dos tipos de ciclos especie-específicos en el murciélago, uno productor de enfermedad y muerte, y otro en el que el virus atenuado o modificado, sólo para esa especie, se mantendría latente. Fernández (1964) denomina a la persistencia del virus rábico en los cultivos celulares, con el término de "infección endosimbótica".

La producción de interferón (Atanasiu, 1966) es estimulada altamente en células infectadas de virus rábico, y por ello algunos autores como Wiktor (1971 y 1972) piensan que jugaría un papel importante en la latencia de la enfermedad.

Por último, jugaría también su papel la vía de propagación del virus, pues al lado de la vía clásica (subcutánea o intramuscular-nerviosa-SNC-resto del organismo) debemos recordar que la vía aérea y la oral, desencadenan cuadros de patogénesis no bien conocidas, que en algunos casos sugieren que la proliferación viral ocurre totalmente ajena al sistema nervioso, por lo que estas vías se tienden a emplear en el momento actual para la vacunación animal.

## HEPATITIS

La correlación entre la presencia de Hepatitis crónica activa y agresiva postviral y la persistencia del Ag HBs de los enfermos urémicos es patente.

Nielsen (1973) y Vittal (1973) han demostrado la aparición de una hepatitis crónica agresiva en la mayor parte de los enfermos de hepatitis aguda, cuya antigenemia persistía más allá de la tercera semana. Esta antigenemia persistente sugiere un defecto de su respuesta inmune al virus de la hepatitis (London, 1969, Newberry, 1971).

Esta alteración inmunitaria aparecería como un defecto de la producción de anticuerpos HBs, anticuerpos que aparecerían precozmente en los sujetos sanos contaminados por el Ag HBs (Berker, 1973). Pero también podría intervenir la persistencia de complejos inmunocirculantes (Almeida, 1969; Shulman, 1969 y Price, 1971).

En el momento actual se piensa que el desarrollo de una hepatitis crónica activa se debería a una enfermedad autoinmune, en la que se produciría de una forma persistente anticuerpos dirigidos contra una lipoproteína de la membrana del hepatocito modificada por persistencia del virus de la hepatitis B (Price, 1971; Lee, Williams y cols, 1975).

Además de la respuesta humoral anti-HBs, se ha demostrado una ausencia de hipersensibilidad de base celular frente a este antígeno, en los portadores crónicos sanos de HBs (Blumberg, 1970; Treppe, 1975).

Este déficit de la inmunidad de base celular se demuestra porque en los urémicos crónicos HBs persistentes, hay una linfopenia electiva de pequeños linfocitos, una disminución de la vida media de los mismos, una disminución de la reactividad linfocitaria a la citohemaglutinina y una alteración en el test de inhibición de la migración de los leucocitos (Bach, 1975). *In vivo*, diversos tipos de reacciones cutáneas ensayadas, demuestran también un déficit de la hipersensibilidad retardada.

Así mismo se ha comprobado que la antigenemia HBs persistente, aparece mucho más rara en sujetos que poseen los antígenos de histocompatibilidad HL-A y HL-A8. Ello podría explicarse por un defecto de la función supresora de los linfocitos T, en los que el Ag HL-A8 representa un marcador genético de dicho defecto. (Eddleston, 1974) (Teoría de Marcha-

lonis: los sujetos portadores del fenotipo HL-A8 responden bien a las infecciones, probablemente por anomalía global de la función T supresora).

\* \* \* \* \*

Los procesos víricos lentos han traído a la patología infecciosa nuevos y apasionantes aspectos de la relación huésped-parásito, en este caso, célula-virus. El papel que juegan los virus nos ha llevado a conocer la posibilidad de un enlentecimiento de su acción, de hallarse enmascarados o mutados en forma de provirus y partículas defectivas o de acción viral conjunta, etc.; hechos todos ellos bien distintos al concepto clásico de la rápida acción citocida de los virus. De la misma forma, el papel que juega la célula afectada y sobre todo, el sistema inmunocompetente del huésped, a veces el verdadero responsable de la enfermedad, son bien distintos a las clásicas ideas de "sistema defensivo". Conceptos como el de anticuerpos no neutralizantes o bloqueantes, complejos antígeno-anticuerpo infectantes y causantes de depósitos en las arteriolas, linfocitos T supresores etc., nos llevan a reconsiderar el capítulo de las enfermedades autoinmunes desde una nueva perspectiva.

El comienzo de una infección viral aparece así como un complejo juego entre factores virales y factores del huésped, en el que la respuesta inmune de éste puede ser beneficiosa (previniendo, terminando o delimitando el proceso) o puede, ella misma, ser la causa de enfermedad.

Poco, muy poco, es lo que hoy sabemos de los procesos víricos lentos. Un enorme panorama de futuros estudios se abre ante los ojos de los investigadores para conocer el por qué de la persistencia de la infección viral. Es necesario conocer mejor los virus causales, el papel que juegan el control genético y la respuesta inmune del huésped. Porque, como dice Porter (1974), cuando un virus se integra en el genoma celular, es muy difícil decir quién es el huésped y quién es el parásito y en ese caso bien poco nos dice la palabra infección.

Los procesos víricos lentos en el hombre causan, por hoy, enfermedades fundamentalmente del sistema nervioso central, de tipo esponjiforme o inflamatorio, unas mejor conocidas en su patogenia y otras en trance de delimitar. El campo es enormemente amplio y abarca a especialidades tan

diversas como la Microbiología, Virología, Inmunología, Neurología, Epidemiología, Medicina Interna etc., sin olvidar los campos básicos en la investigación de la Bioquímica, Genética, Biología y Veterinaria. Esperemos que los resultados sean lo suficientemente rápidos e importantes para que, gracias a métodos de laboratorio baratos, no engorrosos y rápidos, podamos llegar al diagnóstico precoz de esos procesos y, si es posible, puedan usarse vacunas efectivas para su prevención, como las ya existentes en las viropatías de aparición rápida.

## BIBLIOGRAFIA

- Adams, D.H. y Bell, T.M. (1976): "The relationship between measles virus infection and subacute sclerosing panencephalitis". *Med. Hypotheses*, 2, 55—57.
- Adams, J.M. y Imagawa, D. (1962): "Measles antibody in multiple sclerosis". *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 111, 562—566.
- Adams, J.M.; Brooks, M.B.; Fisher, E.D. y cols. (1970): "Measles antibody in patients with multiple sclerosis and with other neurological and non-neurological diseases". *Neurology*, 20, 78—83.
- Allison, A.C. (1972): "Immunity and immunopathologic virus infections". *Ann. Inst. Pasteur.*, 123, 585—608.
- Allison, A.C. (1974): "On the role of mononuclear phagocytes in immunity against viruses". *Progr. Med. Virol.*, vol. 18, 15—31. Karger, Basel.
- Almeida, J.D. y Waterson, A.P. (1969): "Immune complexes in hepatitis". *Lancet*, 2, 983.
- Anónimo. Editorial. (1972): "Polyoma-like viruses and progressive multifocal leukoencephalopathy". *Lancet*, 1, 826.
- Atanasiu, P.; Barroeta, M.; Tsiang, H. y Favre, S. (1970): "Inhibition in vivo de la multiplication du virus rabique par un interferon endogène". *Ann. Inst. Pasteur.*, 119, 767—777.
- Bach, J.F., Naret, C., Zingraff, J., Descamps, B., Digeon, M., Carella, G. y Jungers, P. (1975): "Etude de l'immunité cellulaire et humorale des hémodialysés ayant une antigénémie HB persistante". En "Colloque sur Hépatite à virus B et Hémodialyse", vol. 1, 75—93. Ed. Flammarion. Paris.
- Bada, J.L. (1974): "Enfermedades neurológicas tropicales (V)". *Med. Clin.*, 63, 155—156.
- Baer, G.M. y Cleary, W.F. (1972): "A model in mice for the pathogenesis and treatment of rabies". *J. Infect. Dis.*, 125, 520—527.
- Baguley, D.M. y Glasgow, G.L. (1973): "Subacute sclerosing panencephalitis and Salk vaccine". *Lancet*, 1, 763—765.
- Barker, L.F., Peterson, M.R., Shulman, N.R. y Murray, R. (1973): "Antibody responses in viral hepatitis, type B". *J. Amer. Med. Ass.*, 223, 1005.
- Basnigt, M.; Rogers, N.C.; Gibbs, C.J. y Gajdusek, D.C. (1971): "Characterization of four new adenovirus serotypes isolated from chimpanzee tissue explants". *Amer. J. Epidem.*, 94, 166—171.
- Bloom, B.R. y Rager-Zisman, B. (1975): "Cell-mediated immunity in viral infections". En "Viral Immunology and Immunopathology". 7, 113—136: Acad. Press. New York.
- Blumberg, B.S., Sutnick, A.I. y London, W.T. (1970): "Australia antigen as a hepatitis virus. Variation in host response". *Amer. J. Med.*, 48, 1—7.

- Bobowick, A.R.; Brody, J.A.; Matthews, M.R.; Roos, R. y Gajdusek, D.C. (1973): "Creutzfeld—Jakob disease: A case control study". *Am. J. Epidemiol.*, 98, 381—394.
- Boyd, R.F. y Hoerl, B.G. (1977): "Basic medical microbiology". 29, 441—442. Little, Brown and Co. Boston.
- Brody, J.A. y Detels, R. (1970): "Subacute sclerosing panencephalitis: A zoonosis following aberrant measles". *Lancet*, 2, 500—501.
- Brody, J.A. y Gibbs, C.J. (1976): "Chronic neurological diseases". En "Viral infections of humans. Epidemiology and control". 24, 519—537. Wiley & Sons. London.
- Byington, D.P.; Castro, A.E. y Burnstein, T. (1970): "Adaptation to hamsters of neurotropic measles virus from subacute sclerosing panencephalitis". *Nature*, 225, 554—555.
- Cavanagh, J.B.; Greenbaum, D.; Marshall, A.H.E. y Rubinstein, L.J. (1959): "Cerebral demyelination associated with disorders of the reticuloendothelial system". *Lancet*, 2, 525—529.
- Chapman, I. y Jimenez, F.A. (1963): "Aleutian mink disease in man". *New Engl. J. Med.*, 269, 1171—1174.
- Cheema, A.; Henson, J.B. y Gorham, J.R. (1972): "Aleutian disease of mink. Prevention of lesions by immunosuppression". *Amer. J. Pathol.*, 66, 543—556.
- Cho, H.J. e Ingram, D.G. (1972): "Antigen and antibody in Aleutian disease in mink. Precipitating reaction by agar-gel electrophoresis". *J. Immunol.*, 108, 557—557.
- Clark, H.F. (1974): "The suckling mouse cataract agent (SMCA)". *Progr. Med. Virol.*, vol. 18, 307—322. Karger. Basel.
- Clarke, M.C. y Haig, D.A. (1970): "Multiplication of scrapie agent in cell culture". *Res. Vet. Sci.*, 11, 500—501.
- Clarke, M.C. y Haig, D.A. (1970): "Evidence for the multiplication of the scrapie agent in cell culture". *Nature*, 225, 100—101.
- Clemmer, D.I.; Thomas, J.B.; Vaughn, J.B.; Escobar, E. y Sanmartin, C. (1970): "Estudio sobre la rabia canina en la ciudad de Cali". *Bol. Of. Sanit. Panamer.*, 69, 212—220.
- Coggins, L. (1974): "African Swine fever virus. Pathogenesis". *Progr. Med. Virol.*, vol. 18, 48—63. Karger. Basel.
- Cole, G.A. y Nathanson, N. (1974): "Lymphocytic choriomeningitis". *Progr. Med. Virol.*, vol. 18, 94—110. Karger. Basel.
- Connolly, J.H.; Haire, M. y Hadden, D.S.M. (1971): "Measles immunoglobulins in subacute sclerosing panencephalitis". *Br. Med. J.*, 1, 23—25.
- Constantine, D.G. (1967): "Bat rabies in the southwestern Unites States". *Publ. Hlth. Rep.*, 82, 867—888.
- Correa Giron, E.P.; Allen, R. y Sulkin, S.E. (1970): "The infectivity and pathogenesis of rabies virus administered orally". *Amer. J. Epidem.*, 91, 203—215.

- Coto, C.E. (1974): "Junin virus". *Progr. Med. Virol.*, vol. 18, 127—142. Karger. Basel.
- Daine, C.S.; Byington, D.P. y Johnson, K.P. (1974): "Experimental subacute sclerosing panencephalitis in the hamster. Ultrastructure of the chronic disease". *Lab. Invest.* 31, 355—368.
- Danner, K. (1977): "Borna disease: Patterns of infection". 5, 84—88. Springer—Verlag. New York.
- Davis, B.D.; Dulbecco, R.; Eisen, H.N.; Ginsberg, H.S. y Wood, W.B. (1973): "Microbiology". 1219—1220. Harper y Row. London.
- Dayan, A.D. y Stokes, M.I. (1972): "Immune complexes and visceral deposits of measles antigens in subacute sclerosing panencephalitis". *Br. Med. J.*, 2, 374—376.
- De Boer, G.F. (1970): "Antibody formation in zwoegerziekte, a slow infection in sheep". *J. Immunol.*, 104, 414—422.
- Debbie, J.G. (1974): "Rabies". *Progr. Med. Virol.*, vol. 18, 241—256. Karger. Basel.
- Dent, P.B. y Rawls, W.E. (1971): "Human congenital rubella. The relationship of immunological aberration to viral persistence". *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 181, 209—222.
- Detels, R.; Brody, J.A.; McNew, J. y Edgar, A. (1973): "Further epidemiologic studies of subacute sclerosing panencephalitis". *Lancet*, 2, 11—14.
- Dickinson, A.G.; Meikle, V.M.H. y Fraser, H. (1968): "Identification of a gene which controls the incubation period of some strains of scrapie agent in mice". *J. Comp. Pathol.*, 78, 293—299.
- Dickinson, A.G. y Fraser, H. (1977): "Scrapie: Pathogenesis in inbred mice". En "Slow virus infections". 1, 3—14. Springer—Verlag. New York.
- Diener, T.O. (1972): "Is the scrapie agent a viroid?" *Nature New Biol.*, 235, 218—219.
- Dierks, R.E.; Murphy, F.A. y Harrison, A.K. (1969): "Extraneural rabies virus infection". *Amer. J. Pathol.*, 54, 251—273.
- Dolman, C.L.; Furesz, J. y Mackay, B. (1967): "Progressive multifocal leukoencephalopathy. Two cases with electron microscopic and viral studies". *Canad. Med. Ass. J.*, 97, 8—12.
- Dudgeon, J.A.; Marshall, W.C. y Peckham, C.S. (1972): "Humoral immune responses in congenital rubella". *Lancet*, 1, 480—481.
- Duffy, P.; Wolf, J.; Collins, G.; Devoe, A.G.; Streeten, B. y Cowen, D. (1974): "Person-to-person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease". *New England Med. J.*, 299, 692—693.
- Eddleston, A.L.W.F. y Williams, R. (1974): "Inadequate antibody response to HB antigen or suppressor T—cells defect in development of active chronic hepatitis". *Lancet*, 2, 1543.

- Evans, A.S. (1976): "Epidemiological concepts and methods". En "Viral infections of humans. Epidemiology and control". 1, 12—13. Wiley & Sons. London.
- Evans, R. y Riley, V. (1968): "Circulating interferon in mice infected with the lactic dehydrogenase elevating virus". *J. gen. Virol.*, 3, 449—452.
- Fenner, F.; McCauslan, B.M.; Mims, C.A.; Sambrook, J.F. y White, D.O. (1973): "The biology of animal viruses" - 2ª ed. Academic Press. New York.
- Fernandez, M.V.; Wiktor, T.J. y Koprowski, H. (1964): "Endosymbiotic relationship between animal viruses and host cells. A study of rabies virus in tissue culture". *J. Exp. Med.*, 120, 1099—1116.
- Field, E.J. (1966): "Transmission experiments with multiple sclerosis". *Brit. Med. J.*, 2, 564—565.
- Fleury, H. y Bonnef, W. (1977): "Intéret de la culture du virus de la rougeole sur des cellules du système nerveux central". *Bull. Inst. Past.*, 75, 211—217.
- Forrest, J.M.; Honeyman, M.C. y Menser, M.A. (1972): "Immunity after congenital rubella". *Lancet*, 2, 1075—1076.
- Fraser, K.B. (1967): "Defective and delayed myxovirus infections". *Brit. Med. Bull.*, 23, 178—184.
- Gajdusek, D.C.; Gibbs, C.J. y Alpers, M. (1966): "Experimental transmission of a kuru-like syndrome to chimpanzees". *Nature*, 209, 794—796.
- Gajdusek, D.C. (1967): "Slow-virus infections of the nervous system". *New Engl. J. Med.*, 276, 392—399.
- Gajdusek, D.C.; Gibbs, C.J.; Asher, D.M. y David, E. (1968): "Transmission of experimental kuru to the spider monkey". *Science*, 162, 693—694.
- Gajdusek, D.C. y Gibbs, C.J. (1972): "Les demences virales transmissibles et le kuru". *Bull. Inst. Pasteur*, 70, 117—132.
- Gajdusek, D.C. (1973): "Kuru and Creutzfeldt—Jakob disease: Experimental models of non-inflammatory degenerative slow virus disease of the central nervous system". *Ann. Clin. Res.*, 5, 254—261.
- Gajdusek, D.C. y Gibbs, C. J. (1977): "Kuru, Creutzfeldt—Kakob disease y Transmissible Presenile Dementias". En "Slow virus infections". 2, 15—49. Springer-Verlag. New York.
- Gardner, S.D.; Field, A.; Coleman, D. y Hulme, B. (1971): "New human papovavirus (B.K.) isolated from urine after renal transplantation". *Lancet*, 1, 1253—1257.
- Gardner, S.D. (1973): "Prevalence in England of antibody to human polyomavirus (B.K.)". *Brit. Med. J.*, 1, 77—78.
- Gerson, K.L. y Haslam, R.H.A. (1971): "Subtle immunologic abnormalities in SSPE". *New Engl. J. Med.*, 285, 78—82.

- Gershon, R.K.; Cohen, P.; Heucin, R. y Liebhaver, S.A. (1972): "Suppressor T cells". *J. Immunol.*, 108, 586—594.
- Gibbons, R.A. y Hunter, G.D. (1967): "Nature of the scrapie agent". *Nature*, 215, 1041—1045.
- Gibbs, C.J. (1967): "Search for infectious etiology in chronic and subacute degenerative disease of the CNS". En "Current topics in Microbiology and Immunology". vol. 40, 44—58. Springer. Berlin.
- Gibbs, C.J.; Gajdusek, D.C., Asher, D.M. (1968): "Creutzfeldt—Jakob disease (spongiform encephalopathy): Transmission of the chimpanzee". *Science*, 161, 388—389.
- Gibbs, C.J. y Gajdusek, D.C. (1973): "Experimental subacute spongiform virus encephalopathies in primates and other laboratory animals". *Science*, 182, 67—68.
- Gibbs, C.J. y Gajdusek, D.C. (1973): "Biology of kuru and Creutzfeldt—Jakob disease". En "Slow virus disease", 39—48. Williams & Wilkins. Baltimore.
- Gudnadóttir, M. y Kristindóttir, K. (1967): "Complement fixing antibodies in sera affected with visna and maedi". *J. Immunol.*, 98, 663—667.
- Gudnadóttir, M. y Pálsson, P.A. (1965): "Host—virus interaction in Visna infected sheep". *J. Immunol.*, 95, 1116—1120.
- Gudnadóttir, M. y Pálsson, P.A. (1966): "Host—virus interaction in visna infected sheep". *J. immunol.*, 95, 1116—1120.
- Gudnadóttir, M. y Pálsson, P.A. (1965): "Successful transmission of visna by intrapulmonary inoculation". *J. Infect. Dis.*, 115, 217—225.
- Gudnadóttir, M. y Pálsson, P.A. (1967): "Transmission of maedi by inoculation of a virus grown in tissue culture from maedi affected lungs". *J. Infect. Dis.*, 117, 1—6.
- Gudnadóttir, M. (1974): "Visna—Maedi in sheep". *Progr. Med. Virol.*, vol. 18, 336—349. Karger, Basel.
- Hadlow, W.J. (1959): "Scrapie and kuru". *Lancet*, 2, 289.
- Harter, D.H. (1977): "Sheep progressive pneumonia viruses". En "Slow virus infections". 3, 54—66. Springer—Verlag. New York.
- Harter, D.H.; Axel, R.; Burny, A.; Gulati, S.; Schlom, J. y Spiegelman, S. (1973): "The relationship of visna, maedi and RNA tumor viruses as studied by molecular hybridization". *Virology*, 52, 287—291.
- Henson, J. B. y McGuire, T.C. (1974): "Equine infectious anemia". *Progr. Med. Virol.*, vol. 18, 143—159. Karger. Basel.
- Henson, J. B.; Williams, R.C. y Gorham, J.R. (1966): "Isolation of serum fractions capable of producing Aleutian disease in mink". *J. Immunol.*, 97, 344—349.
- Herzberg, L.; Herzberg, B.W.; Gibbs, C.J.; Sullivan, W.; Amyx, H. y Gajdusek, D.C.

- (1974): "Creutzfeldt-Jakob disease: Hypothesis for high incidence in Libyan Jews in Israel". *Science*, 186, 848-852.
- Hirsch, M.S. y Proffitt, M.R. (1975): "Autoimmunity in viral infections". En "Viral Immunology and Immunopathology". 23, 419-434. Acad. Press. New York.
- Hooks, J.J.; Gibbs, C.J.; Chopra, H.; Lewis, M. y Gajdusek, D.C. (1972): "Spontaneous transformation of human brain cells grown in vitro and characterization of associated virus particles". *Science*, 176, 1420-1422.
- Horstmann, D.M.; Liebhaber, H.; Le Bouvier, G.L.; Rosemberg, D.A. y Halstead, S.B. (1970): "Rubella. Reinfection of vaccinated and naturally immune persons exposed in an epidemic". *New Engl. J. Med.*, 283, 771-778.
- Horta-Barbosa, L. (1971): "Subacute sclerosing panencephalitis: Isolation of suppressed measles virus from lymph node biopsies". *Science*, 173, 840-841.
- Horta-Barbosa, L.; Fucillo, D.A.; London, W.T.; Jabbour, J.T.; Zeman, W. y Sever, J.L. (1969): "Isolation of measles virus from brain cell cultures of two patients with subacute sclerosing panencephalitis". *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 132, 272-277.
- Horta-Barbosa, L.; Fucillo, D.A. y Sever, J.L. (1969): "Subacute sclerosing panencephalitis: Isolation of measles virus from a brain biopsy". *Nature*, 221, 974-976.
- Horta-Barbosa, L.; Fucillo, D.A. y Hamilton, R. (1970): "Some characteristics of SSPE measles virus". *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 134, 17-21.
- Horta-Barbosa, L.; Fucillo, D.A. y Sever, J.L. (1971): "Chronic viral infections of the central nervous system". *J.A.M.A.*, 218, 8, 1185-1188.
- Hotchin, J. (1971): "Persistent and slow virus infections". *Monogr. Virol.*, vol. 3. Karger, Basel.
- Hotchin, J. (1974): "The role of transient infection in arenavirus persistence". *Progr. Med. Virol.*, vol. 18, 81-93. Karger, Basel.
- Howatson, A.F.; Nagai, M. y Zu Rhein, G.M. (1965): "Polyoma-like virus in a human demyelinating brain disease". *Canad. Med. Ass. J.*, 93, 379-386.
- Hunter, G.D. (1974): "Scrapie". *Progr. Med. Virol.*, vol. 18, 289-306. Karger, Basel.
- Israel, M.S. (1962): "The viral flora of enlarged tonsils and adenoids". *J. Path. Bact.*, 84, 169-176.
- Jabbour, J.T.; Duenas, D.A.; Sever, J.L.; Krebs, H.M. y Horta-Barbosa, L. (1972): "Epidemiology of subacute sclerosing panencephalitis". *J. Am. Med. Assoc.*, 220, 959-962.
- Jack I. (1974): "Persistent infections with herpes viruses". *Progr. Med. Virol.*, vol. 18, 160-177. Karger, Basel.
- Jack, I. y Grutzner, J. (1968): "Cellular viraemia in babies infected with rubella virus before birth". *Brit. Med. J.*, 289-292.

- Jawetz, E.; Melnick, J.L. y Adelberg, E.A. (1973): "Medical Microbiology". Cap. 27, 279-320 y cap. 33, 380-389. 10ª ed. Lange Med. Pub. Los Altos. California.
- Jersild, C. (1977): "Cell-mediated immunity in multiple sclerosis". En "Slow virus infections", 15, 200-206. Springer-Verlag. New York.
- Johnson, R.T. y Herndon, R.M. (1974): "Virologic studies of multiple sclerosis and other chronic and relapsing neurological diseases". *Progr. Med. Virol.*, vol. 18, 214-228. Karger, Basel.
- Johnson, R.T.; Narayan, O.; Weiner, L.P. y Greenlee, J.E. (1977): "Progressive multifocal leukoencephalopathy". En "Slow virus infections". 6, 91-100. Springer-Verlag. New York.
- Kahana, E.; Alter, M.; Braham, J. y Sofer, D. (1974): "Creutzfeldt-Jakob disease: A focus among Libyan Jews in Israel". *Science*, 183, 90-91.
- Katz, M. (1977): "Subacute sclerosing panencephalitis". En "Slow virus infections". 7, 106-114. Springer-Verlag. New York.
- Katz, M.; Rorke, L.B.; Masland, W.S.; Brodano, G.B. y Koprowski, H. (1970): "Subacute sclerosing panencephalitis: Isolation of a virus encephalitogenic for ferrets". *J. Infect. Dis.*, 121, 188-195.
- Kempe, C.H.; y cols. (1973): "Elevated cerebrospinal fluid vaccinia antibodies in multiple sclerosis". *Arch. Neurol.*, 28, 278-279.
- Kennedy, R.C.; Eklund, C.M.; López, C. y Hadlow, W.J. (1968): "Isolation of a virus from the lungs of Montana sheep affected with progressive pneumonia". *Virology*, 35, 483-484.
- Kimberlin, R.H. (1972): "The nature of the increased rate of DNA synthesis in scrapie-affected brain". *J. Neurochem.*, 19, 2767-2778.
- Kimberlin, R.H. (1977): "Characteristics of a short incubation model of scrapie in the golden hamster". *J. Gen. Virol.*, 34, 295-304.
- Kirschbaum, W.R. (1968): "Jakob-Creutzfeldt disease". *American Elsevier*. New York.
- Koprowski, H. (1970): "Interaction between papova-like virus and paramyxovirus in human brain cells: A hypothesis". *Nature*, 225, 1045-1047.
- Koprowski, H. (1977): "In search of the abominable snowman or "deine Viren, meine Viren" in multiple sclerosis". En "Slow virus infections", 11, 152-158. Springer-Verlag. New York.
- Kuwert, E.K. y Bertrans, H.J. (1977): "Genetic aspects of multiple sclerosis". En "Slow virus infections". 14, 186-199. Springer-Verlag. New York.
- Lauffer, M.; Bang, F.; Maramorosch, K. y Smith, K. (1976): "Advances in virus research". Vol. 20. Acad. Press. New York.
- Leader, R.W. y Hurvitz, A.I. (1972): "Interspecies patterns of slow virus diseases". *Annu. Rev. Med.*, 23, 191-200.

- Lee, W.M.; Reed, W.D.; Mitchell, C.G.; Galbraith, R.M.; Eddleston, A.L.W.F.; Zuckerman, A.J. y Williams, R. (1975): "Cellular and humoral immunity to hepatitis-B surface antigen in active chronic hepatitis". *Brit. Med. J.*, 1, 705—710.
- Lenette, E.H.; Spaulding, E.H.; Truant, J.P. (1974): "Manual of clinical microbiology". 76, 709. Amer. Soc. of Microb. Washington.
- Lepine, P. (1951): "Rabies". En "Modern practice in infectious fevers". Butterworth, London.
- Licursi, P.C.; Merz, P.A.; Merz, G.S. y Carp, R.I. (1972): "Scrapie induced changes in the percent of polymorphonuclear neutrophils in mouse peripheral blood". *Infect. Immun.* 6, 370—376.
- Lin, F.H. y Thormar, H. (1970): "On visna virus. Purification and nucleic acid content". *Virology*, 42, 1140—1143.
- Lin, F.H. y Thormar, H. (1970): "Ribonucleic acid-dependent desoxyribonucleic acid polymerase in visna virus". *J. Virol.*, 6, 702—704.
- Lin, F.H. y Thormar, H. (1971): "Characterization of ribonucleic acid from visna virus". *J. Virol.*, 7, 582—587.
- Lin, F.H. y Thormar, H. (1972): "Properties of maedi nucleic acid and the presence of RNA and DNA-dependent polymerase in the virions". *J. Virol.*, 10, 228—233.
- London, W.T.; Di Flagia, M.; Sutnick, A.I. y Blumberg, B.S. (1969): "An epidemic of hepatitis in a chronic-hemodialysis unit. Australia antigen and differences in host response". *New Engl. J. Med.*, 281, 571—574.
- McFarland, H.F. y Johnson, R.T. (1975): "The role of the inflammatory response in viral infections". En "Viral Immunology and Immunopathology". 8, 137—148. Acad. Press. New York.
- McGuire, T.C.; Crawford, T.B.; Henson, J.B. y Gorham, J.R. (1971): "Aleutian disease of mink. Detection of large quantities of complement-fixing antibody to viral antigen". *J. Immunol.*, 107, 1481—1482.
- McGuire, T.C. y Henson, J.B. (1973): "Equine infectious anemia. Pathogenesis of persistent viral infection". *Persp. Virol.*, 8, 229—247.
- Manz, H.J.; Dinsdale, H.B. y Morrin, P.A.F. (1971): "Progressive multifocal leukoencephalopathy after renal transplantation". *Ann. Intern. Med.*, 75, 77—81.
- May, W.W. (1968): "Creutzfeldt-Jakob disease. Survey of the literature and clinical diagnosis". *Acta. Neurol. Scand.*, 44, 1—32.
- Mims, C.A. (1964): "Aspects of the pathogenesis of virus diseases". *Bact. Rev.* 28, 30—71.
- Mims, C.A. (1974): "Factors in the mechanism of persistence of viral infections". *Progr. Med. Virol.*, vol. 18, 1—14. Karger. Basel.
- Montcastle, W.E.; Harter D.H. y Choppin P.W. (1972): "The proteins of visna virus". *Virology*, 47, 542—545.
- Narayan, O.; Penney, J.B.; Johnson, R.T.; Herndon, R.M. y Weiner, L.P. (1973): "Etiology of progressive multifocal leukoencephalopathy: Identification of papovavirus". *New Engl. J. Med.*, 289, 1278—1282.
- Nathanson, N.; Monjan, A.A.; Panitch, H.S.; Johnson, E.D.; Petrusson, G. y Cole, G.A. (1975): "Virus-induced cell-mediated immunopathological disease". En "Viral Immunology and Immunopathology". 21, 357—391. Acad. Press. New York.
- Newberry, W.M. y Sanford, J.P. (1971): "Defective cellular immunity in renal failure: depression of reactivity of lymphocytes to phytohemagglutinin by renal failure serum". *J. Clin. Invest.*, 50, 1262—1265.
- Nielsen, J.O., Reinicke, V., Dietrichson, O., Andersen, V., Thomsen, M. y Andersen, E. (1973): "Immunological studies of Australian-Antigen carriers with and without liver diseases". *Clin. Exp. Immunol.*, 15, 9—14.
- Notkins, A.L. (1975): "Interferon as a mediator of cellular immunity in viral infections". En "Viral Immunology and Immunopathology". 9, 149—166. Acad. Press. New York.
- Nowinski, R.C.; Old, L.J.; Sarkar, N.H. y Moore, D.H. (1970): "Common properties of the oncogenic RNA viruses (onconaviruses)". *Virology*, 42, 1152—1157.
- Oldstone, M.B.A. y Dixon, F.J. (1975): "Immune complex disease associated with viral infections". En "Immunology and Immunopathology". 20, 341—356. Acad. Press. New York.
- Olson, G.B.; Dent, P.B.; Rawls, W.E.; South, M.A.; Montgomery, J.R.; Melnick, J.L. y Good, R.A. (1968): "Abnormalities of in vitro lymphocyte responses during rubella virus infections". *J. Exp. Med.*, 128, 47—68.
- Padgett, B.L. y Walker, D.L. (1973): "Prevalence of antibodies in human sera against JC virus, an isolate from a case of progressive multifocal leukoencephalopathy". *J. Infect. Dis.*, 127, 467—470.
- Padgett, B.L.; Zu Rhein, G.M.; Walker, D.L.; Eckroade, R.J. y Dessel, B.H. (1971): "Cultivation of papova-like virus from human brain with progressive multifocal leukoencephalopathy". *Lancet*, 1, 1257—1260.
- Payne, F.E.; Baublis, J.V. y Itabashi, H.H. (1969): "Isolation of measles virus from cell cultures of brain from a patient with subacute sclerosing panencephalitis". *New Engl. J. Med.*, 281, 585—589.
- Pedersen, I.R. (1973): "Different classes of ribonucleic acid isolated from lymphocytic choriomeningitis virus". *J. Virol.*, 11, 416—423.
- Penney, J.B.; Weiner, L.P.; Herndon, R.M.; Narayan, O. y Johnson, R.T. (1972): "Virions from progressive multifocal leukoencephalopathy. Rapid serological identification by electron microscopy". *Science*, 178, 60—62.



- Peterson, J.M.; Dienstag, J.L. y Purcell, R.H. (1975): "Immune response to hepatitis viruses". En "Viral Immunology and Immunopathology". 13, 213—235. Acad. Press. New York.
- Pfau, C.J. (1974): "Biochemical and biophysical properties of the arenaviruses". *Progr. Med. Virol.*, vol. 18, 64—80. Karger. Basel.
- Pincus, T. y Snyder, H.W. (1975): "Genetic control of resistance to viral infection in mice". En "Viral Immunology and Immunopathology". 10, 167—187. Acad. Press. New York.
- Porter, D.D.; Dixon, F.J. y Larsen, A.E. (1965): "Metabolism and function of gamma globulin in Aleutian disease of mink". *J. Exp. Med.*, 121, 889—890.
- Porter, D.D.; Dixon, F.J. y Larsen, A.E. (1965): "The development of a myeloma-like condition in mink with Aleutian disease". *Blood*, 25, 736—742.
- Porter, D.D. y Larsen, A.E. (1967): "Aleutian disease of mink. Infectious virus-antibody complexes in the serum". *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 126, 680—682.
- Porter, D.D.; Larsen, A.E. y Porter, H.G. (1969): "The pathogenesis of Aleutian disease of mink. I. In vivo viral replication and the host antibody response to viral antigen". *J. Exp. Med.*, 130, 575—593.
- Porter, D.D. (1971): "A quantitative view of the slow virus landscape". *Progr. Med. Virol.*, vol. 13, 339—372. Karger. Basel.
- Porter, D.D. y Larsen, A.E. (1974): "Aleutian disease of mink". *Progr. Med. Virol.*, vol. 18, 32—47. Karger. Basel.
- Porter, D.D. (1975): "Persistence of viral infection in the presence of immunity". En "Viral Immunology and Immunopathology". 11, 189—200. Ed. A.L. Notkins. Acad. Press. New York.
- Prince, A.M. y Trépo, C. (1971): "Role of immune complexes involving S.H. antigen in pathogenesis of chronic active hepatitis and polyarteritis nodosa". *Lancet*, 1, 1309—1311.
- Prineas, J. (1972): "Paramyxovirus-like particles associated with acute demyelination in chronic relapsing multiple sclerosis". *Science*, 178, 760—763.
- Pumarola, A. (1976): "Virología general". En "Tratado de Microbiología y Parasitología". 9, 71—78. Amaro. Madrid.
- Purchase, H.G. (1974): "Marek's disease virus and the herpesvirus of turkeys" *Progr. Med. Virol.*, vol. 18, 178—197. Karger. Basel.
- Ray, C.G. (1976): "Viral infections". En Lawrence Drew, 5, 123—126. Davis & Co. Philadelphia.
- Rawls, W.E.; Phillips, C.A.; Melnick J.L. y Desmond, M.M. (1967): "Persistent virus infection in congenital rubella". *Arch. Ophthal.* 77. 430—433.

- Rawls, W.E. (1968): "Congenital rubella. The significance of virus persistence". *Progr. Med. Virol.*, 10, 238—285. Karger, Basel.
- Rawls, W.E. (1974): "Viral persistence in congenital rubella". *Progr. Med. Virol.*, vol. 18, 273—288. Karger. Basel.
- Rawls, W.E. y Tompkins, W.A.F. (1975): "Destruction of virus-infected cells by antibody and complement". En "Viral Immunology and Immunopathology". 6, 99—111. Acad. Press. New York.
- Ressang, A.A.; Stam, F.C. y De Boer, G.F. (1966): "A meningo-leucoencephalomyelitis resembling visna in Dutch Zwoeger sheep". *Path. Vet.*, 3, 401—411.
- Rhodes, A.J. y Van Rooyen, C.E. (1972): "Tratado de virología". 140—146. Ed. Toray. Barcelona.
- Richardson, E.P. (1961): "Progressive multiphocal leukoencephalopathy". *New Engl. J. Med.*, 265, 815—823.
- Riley, V (1974): "Persistence and other characteristics of the LDH—virus". *Progr. Med. Virol.*, vol. 18, 198—213. Karger. Basel.
- Rogers, N.G.; Gibbs, C.J.; Gajdusek, D.C.; Anderson, S.W. y Basnight, M. (1971): "Visna-like agents from brain and lung of sheep with Montana sheep disease". *Bact. Proc.*, 71, 180—184.
- Rowe, W.P.; Huebner, R.J.; Gilmore, L.K.; Parrot, R.H. y Ward, T.G. (1953): "Isolation of a cytopathogenic agent from human adenoids, undergoing spontaneous degeneration in tissue culture". *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 84, 570—573.
- Rowe, W.P. y diez cols. (1970): "Arenovirus. Proposed name for a newly defined virus group". *J. Virol.*, 5, 651—652.
- Rustigian, R. (1966): "Persistent infection of cells in culture by measles virus". *J. Bact.*, 92, 1805—1811.
- Sack, G.H.; Narayan, O.; Danna, K.J.; Weiner, L.P. y Nathans, D. (1973): "The nucleic acid of an SV40-like virus isolated from a patient with progressive multiphocal leukoencephalopathy". *Virology*, 51, 345—350.
- Saison, R.N.; Karstad, L. y Pridham, T.J. (1966): "Viral Plasmocytosis (Aleutian disease) in mink: The development of positive Coombs tests in experimental infections". *Cand. J. Comp. Med.*, 30, 151—156.
- Schimke, R.N.; Bolano, C. y Kirkpatrick, C.H. (1969): "Immunologic deficiency in the congenital rubella syndrome". *Amer. J. Dis. Child.*, 118, 626—633.
- Sever, J.L.; Jabbour, J.T.; Beadle, E. y Krebs, H. (1974): "Constant incubation period for subacute sclerosing panencephalitis" (Abst.). *Proc. Exp. Med. Biol.* 4.
- Shah, K.V. (1972): "Evidence for a SV40—related papovavirus infection of man". *Amer. J. Epidem.*, 95, 199—206.

- Shah, K.V.; Daniel, R.W. y Warszawski, R.M. (1973): "High prevalence of antibodies to BK virus, an SV40 related papovavirus, in residents of Maryland". *J. Infect. Dis.*, 128, 784—787.
- Shah, K.V.; Ozer, H.L.; Pond, H.S.; Palma, L.D. y Murphy, G.P. (1971): "Appearance of SV40 neutralizing antibodies in sera of U.S. residents without history of polio immunization". *Nature*, 231, 448—449.
- Shaw, C.M.; Buchan, G.C. y Carlson, C.B. (1967): "Mixovirus as a possible etiologic agent in subacute inclusion-body encephalitis". *N. Engl. J. Med.*, 277, 511—515.
- Shulman, N.R. y Barker, L.F. (1969): "Virus-like antigen, antibody, and antigen-antibody complexes in hepatitis measured by complement fixation". *Science*, 165, 304—311.
- Sigurdsson, B. (1954): "Rida. A chronic encephalitis of sheep with general remarks on infections which develop slowly and some of their general characteristics". *Brit. Vet. J.*, 110, 341—354.
- Soave, O.A.; Johnson, H.N. y Nakamura, K. (1961): "Reactivation of rabies virus infection with adrenocorticotrophic hormones". *Science*, 133, 1360—1361.
- Stanley, N.F. (1974): "The reovirus murine models". *Progr. Med. Virol.*, vol. 18, 257—272. Karger, Basel.
- Stone, L.B.; Scolnick, E.; Takemoto, K.K.; y Aaronson, S.A. (1971): "Visna virus. A slow virus with an RNA dependent DNA polymerase". *Nature*, 229, 257—258.
- Stone, L.B.; Takemoto, K.K. y Martin, M.A. (1971): "Physical and biochemical properties of progressive pneumonia virus". *J. Virol.*, 8, 573—578.
- Takemoto, K.K.; Kirschstein, R.L. y Habel, K. (1966): "Mutants of simian virus 40 differing in plaque size, oncogenicity, and heat sensitivity". *J. Bact.*, 92, 990—994.
- Takemoto, K.K. y Martin, M.A. (1973): "SV40 thermosensitive mutant. Synthesis of viral DNA and virus-induced proteins at nonpermissive temperature". *Virology*, 42, 938—945.
- Takemoto, K.K.; Mattern, C.F.T.; Stone, L.B.; Coe, J.E. y Lavelle, G. (1971): "Antigenic and morphological similarities of progressive pneumonia virus, a recently isolated "slow virus" of sheep, to visna and maedi virus". *J. Virol.*, 7, 301—308.
- Takemoto, K.K. y Stone, L.B. (1971): "Transformation of murine cells by two "slow viruses", visna and progressive pneumonia virus". *J. Virol.*, 7, 770—775.
- Ter Mealen, V. (1975): "Slow virus infections of the central nervous system: a concept of a slow cell death". *Infek.*, 3, 211—218.
- Ter Meulen, V. (1977): "Multiple sclerosis: A case for viral etiology". En "Slow virus infections". 10, 143—151. Springer-Verlag, New York.
- Ter Meulen, V. y Katz, M. (1977): "Slow virus infections of the Central Nervous System". Springer-Verlag, New York.

- Thormar, H.; Jervis, G.A.; Karl, S.C. y Brown, H.R. (1973): "Passage in ferrets of encephalitogenic cell-associated measles virus isolated from brain of a patient with subacute sclerosing panencephalitis". *J. Infect. Dis.*, 127, 678—685.
- Thormar, H.; Lin, F.H. y Trowbridge, R.S. (1974): "Visna and maedi viruses in tissue culture". *Progr. Med. Virol.*, vol. 18, 323—335. Karger, Basel.
- Thormar H. y Magnus, H. von (1963): "Neutralization of visna virus by human sera". *Acta Path. Microbiol. Scand.*, 57, 261—267.
- Topley and Wilsons (1975): "Principles of bacteriology, virology and immunity". 6ª. ed. Vol. 2, cap. 86, 2448—2450.
- Townsend, J.J. y 10 cols. (1975): "Progressive rubella panencephalitis". *New Engl. J. Med.*, 292, 990—993.
- Trépo, C.G. (1975): "Immunité et pathogénie des infections a virus HB". En "Hépatite a virus B et Hémodialyse", 61—73, Ed. Flammarion, Paris.
- Tsai, K.S.; Grinyer, I; Pan, I.C. y Karstad, L. (1969): "Electron microscopic observation of crystalline arrays of virus-like particles in tissues of mink with Aleutian disease". *Canad. J. Microbiol.*, 15, 138—140.
- Urano, T.; Kawasse, T.; Kodaira, K. y cols. (1970): "Guillain-Barré syndrome associated with ECHO-virus type 7 infections". *Pediatrics*, 45, 294—295.
- Vernon, M.L.; Horta-Barbosa, L.; Fucillo, D.A.; Sever, J.L.; Baringer, J.L. y Birnbaum, G. (1970): "Virus-like particles and nucleoprotein-type filaments in brain tissue from two patients with Creutzfeldt-Jakob disease". *Lancet*, 7654, 964—967.
- Vittal, S.B.V., Thomas, W. y Clowdus, B.F. (1973): "Acute viral hepatitis. Course and evidence of progression to chronic hepatitis". *Amer. J. Med.*, 55, 757—764.
- Wagner, R.R. y Snyder, R.M. (1962): "Viral interference induced in mice by acute or persistent infection with the virus of lymphocytic choriomeningitis". *Nature*, 196, 393—394.
- Walker, D.L.; Padgett, B.L.; Zu Rhein, G.M.; Albert, A.E. y Marsh, R.F. (1973): "Human papovavirus (JC). Induction of brain tumors in hamsters". *Science*, 181, 674—676.
- Walker, D.L. (1964): "The viral carrier state in animal cell cultures". *Progr. Med. Virol.*, vol. 6., 111—148. Karger, Basel.
- Wear, D. y Rapp, F. (1971): "Latent measles virus infection of the hamster central nervous system". *J. Immunol.*, 107, 1593—1598.
- Weil, M.L.; Itabashi, H.H.; Cremer, N.E.; Oshiro, L.S.; Lennette, E.H. y Carnay, L. (1975): "Chronic progressive panencephalitis due to rubella virus stimulating subacute sclerosing panencephalitis". *The New Engl. J. Med.* 292, 994—998.
- Weiner, L.P.; Herndon, R.M.; Narayan, O. y Johnson, R.T. (1972): "Further studies of a simian virus 40-like virus isolated from human brain". *J. Virol.*, 10, 147—149.

- Weiner, L.P.; Herndon, R.M.; Narayan, O.; Johnson, R.T.; Shah, K.V.; Rubinstein, L.J.; Preziosi, T.J. y Conlet, F.K. (1972): "Isolation of virus related SV40 from patients with progressive multifocal leukoencephalopathy". *New Engl. J. Med.*, 286, 385—390.
- Weiner, L.P.; Johnson, R.T. y Herndon, R.M. (1973): "Viral infections and demyelinating diseases". *New Engl. J. Med.*, 288, 1103—1110.
- Weiner, L.P. y Narayan, P. (1974): "Virologic studies of progressive multifocal leukoencephalopathy". *Progr. Med. Virol.*, vol. 18, 229—240. Karger. Basel.
- White, L.R.; Leiken, S.; Villavivencio, O.; Abernathy, W.; Avery, G. y Sever, J.L. (1968): "Immune competence in congenital rubella. Lymphocyte transformation, delayed hypersensitivity, and response to vaccination". *J. Pediat.*, 73, 229—234.
- Wiktor, T.J. y Clark, H.F. (1972): "Chronic rabies virus infection of cell cultures". *Infect. Immunol.*, 6, 988—995.
- Wiktor, T.J.; Lerner, R.A. y Koprowski, H. (1971): "Inhibitory effect of passive antibody on active immunity induced against rabies by vaccination". *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 45, 747—753.
- Wildy, P. (1974): "Latencia y persistencia de los virus herpes". *Soc. Española de Microbiología. Grupo de Virología. Madrid.*
- Woodruff, J.F. y Woodruff, J.J. (1975): "The effect of viral infections on the function of the immune system". En "Viral Immunology and Immunopathology". 22, 393—418. Acad. Press. New York.
- Zu Rhein, G.M. (1969): "Association of papova-virions with a human demyelinating disease (progressive multifocal leukoencephalopathy)". *Progr. Med. Virol.*, 11, 185—247. Karger. Basel.
- Zu Rhein, G. y Varakis, J. (1974): "Progressive multifocal leukoencephalopathy in a renal allograft recipient". *New. Engl. J. Med.*, 291, 798.

CONTESTACION DEL  
 PROF. DR. MARINO GALLEGO BURIN

Excmo. Sr. Presidente.

Dignísimas autoridades.

Ilmos. Srs. Académicos.

Sras y Srs.

Ha querido la Real Academia de Medicina que sea yo quien lleve la voz de la corporación y apadrine la entrada en ella del Profesor D. Gonzalo Piédrola de Angulo, solemne acto de la más sugestiva elegancia espiritual que afortunadamente aún se conserva en su protocolo. Dos sentimientos me embargan en este momento; de gratitud por el honor que se me concede y de preocupación por si no consigo cumplir decorosamente mi misión.

Pero antes de seguir, pido vuestra venia para comunicaros cómo este momento representa para mí una evasión emotiva que es recuerdo y es nostalgia. Lo que en este momento recuerdo no son pensamientos sino emociones. De aquellas que nacen en la juventud y que hoy son más alegres para mí, y también más esplendorosas para quien, como yo, dobla ya el cabo de la vida.

Era una hora, un día y un mes de un año de recordación. La Facultad de Medicina de Granada ponía en su puerta, de la calle Rector López Argüeta, una muchachada que al salir recién licenciada, y cada uno con su título bajo el brazo, empezaba una nueva andadura más difícil, pero también ilusionada.

Era uno de esos días, tan frecuentes en Granada, de un estío luminoso que espera un otoño apacible, que aguarda con tranquilidad al invierno y mira con recelo, pero sin envidia, a los de una lejana primavera.

Un grupo de aquellos muchachos inseparables, cordiales y rebosando lealtades, la formabamos cuatro compañeros que somos recordados en este momento:

Uno, Justo Covaleda Ortega, bien pronto tomó un camino distinto que le llevó precozmente, y tras muchos éxitos, hasta Barcelona, como Catedrático de Higiene, pero con su aspiración de llegar siempre el primero empezó a hacer camino, tomó la senda final de todos, buscando el encuentro con Aquel que todo lo puede, dejándonos el recuerdo emocionado de sus bondades y saberes.

Otro era José Luis Oliva Marra-López, nuestro académico correspondiente, que tenía prisa por llegar a su tierra de Málaga en donde en plena juventud, por su poderosa inteligencia, bien pronto se impuso en el ambiente prestigioso de una escuela de Obstetricia y Ginecología que dirigía el venerable Dr. Gálvez Ginachero. Viajero infatigable, la gran ilusión de su vida ha sido siempre trabajar y en esta blanca ambición se ha visto recompensado al verse elegido para regentar la cátedra de Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Málaga y al ver que una prolongación de su vida y prestigio se dan en su propio hijo.

El tercero del grupo, escogido por edades de menor a mayor, era Gonzálo Piédrola Gil, carrera académica difícilmente superable y quien en Septiembre de aquel mismo año, y con el número uno de su promoción, ingresó en el cuerpo de Sanidad Militar, llegando al Generalato en plena juventud y casi simultáneamente con la obtención, por oposición, de la Cátedra de Higiene de Madrid y su elección como Académico de la Real Nacional de Medicina.

El último soy yo, que me quedé en Granada y quizás por ello sea protagonista en este acto de recepción académica, que me llena de alegría, recibiendo al hijo de un componente de aquel grupo, y que en plena juventud y madurez intelectual, ingresa hoy en nuestra Academia.

Al iniciar el curriculum del Prof. Piédrola, tratando de justificar la motivación, que veréis es más que suficiente, de haber sido elegido para ocupar el sillón académico, no querría encuadrar sus muchos méritos en el marco rígido de una tabla estadística, que resaltara su preparación y facultades de percepción, acción y creación como un trabajador de la Medicina que posee una depurada técnica y una singular capacidad de interpretación de los resultados de sus estudios.

Y sin embargo el volumen de sus méritos es tal, que en honor a la dimensión que una misión, como la mía, debe tener, me obliga a la síntesis esquemática. Todo lo obtuvo merecidamente y en justa lid, puesto que

como veréis la oposición, y siempre el número uno, ha sido el mecanismo de acceso a los distintos cargos de su actuación.

Licenciado y Doctor, ambos con Premio extraordinario, alumno interno, Profesor ayudante, Profesor adjunto encargado de curso, Profesor Agregado de Microbiología y Parasitología de la Universidad de Barcelona, pasando por concurso de acceso a Catedrático de la de Granada en la que no obstante su juventud y antigüedad reciente, ha sido Vice Decano y Decano. Médico Militar, con título de especialista en Medicina Preventiva y análisis clínicos, y en la misma especialidad en la Seguridad Social. Como miembro del Cuerpo de Sanidad Civil del Estado ha sido Sub-Jefe Provincial de Sanidad de Guadalajara, estando Diplomado en la rama de Protección atómica, biológica y química así como en Medicina Preventiva Hospitalaria. Es médico de la Marina Civil.

Si nos hubiéramos decidido a relacionar, aunque solamente en sus enunciados, la serie de seminarios, cursos, conferencias, en las que ha intervenido bien como asistente o como profesor, así como la serie de sus muchas publicaciones sería un dato más que nos mostraría la suma de su ingente y profunda labor, de difícil clasificación, por su densidad y variedad en los campos de su especialidad.

Así mismo ha disfrutado diferentes becas de estudio entre las que sobresalen, por su interés, las de 1965 y 1969, concedidas por la Organización Mundial de la Salud para el estudio de la administración sanitaria en Soissons (Francia), para ampliación del mismo tema en Zagreb, (Yugoeslavia), y para Administración médica y hospitalaria en París.

Es socio de número de la Sociedad de Microbiólogos españoles, de la Sociedad española de Higiene y Medicina Social y últimamente, y teniendo en gran estima esta distinción, ha sido nombrado miembro de número de la Academia de Ciencias Veterinarias de Andalucía Oriental. Ha sido elegido Presidente del próximo Congreso Nacional de Medicina Preventiva a celebrar en Granada.

Su labor en la Cátedra de Granada es muy digna de ser destacada: Tesina y Tesis doctoral de alumnos a los que alienta y aconseja, como él sabe hacerlo, y algunas de ellas ya superadas, con las máximas calificaciones, y otras actualmente en curso y preparación.

Por último y para completar este esquema de lo que ha sido y lo que es la labor y personalidad del Profesor Piédrola de Angulo es digno de resaltar

que la revista "Laboratorio" y bajo su dirección es ya órgano de difusión de su cátedra. Prestigiosa publicación que fundaran en Granada allá por los años cuarenta nuestro Académico Numerario Dr. D. Eduardo Suárez Peregrín con el Profesor Justo Covalada. Ha querido el Dr. Suárez Peregrín, con ocasión de su jubilación oficial, pasar, dicha revista al control y dirección de la Cátedra del Profesor Piédrola, con lo cual queda asegurada su continuidad y prestigio: Un acierto del Dr. Suárez Peregrín que hay que agradecer y para el cual todavía no ha llegado el justo reconocimiento de sus méritos, siempre silenciados por la modestia, de esta gran figura de la Granada médica y de cuya misma modestia conservamos sabrosas y aleccionadoras anécdotas. Suárez, microbiólogo de insuperable formación ha disfrutado en el rincón recoleto de su carmen del Albayzín y en el trabajo de sus servicios de la Sanidad Nacional del Estado y de la Seguridad Social así como llenando con su labor, siempre silenciada, las páginas de esta revista ejerciendo así magisterio sobre los centros y estudiosos de la especialidad en España y fuera de nuestras fronteras en donde ya era conocido y valorado por su libro de Análisis clínicos, del que son ya múltiples las ediciones agotadas.

Aunque el Dr. Suárez, ya jubilado, y desinteresadamente, y como en sus años mozos, sigue acudiendo a diario a sus antiguos laboratorio de Sanidad y Seguridad Social en donde se distrae trabajando y desde luego recordando, como los demás lo hacemos, sus años de estudiante señero en los que siendo alumno interno de Patología General, con el Prof. Amor y Rico, publicó la Cátedra lo que Suárez, tímidamente, llamó "Cuadernos de prácticas de Laboratorio", las que el nos daba a los alumnos más jóvenes, y que los estudiantes y los profesionales buscaban afanosamente. Este Cuaderno fue el embrión de su excelente y sin hipérbole podemos llamar universal libro de análisis que todos conocemos.

De exprofeso hemos dejado, para completar esta relación, y porque lo creemos justo y obligado, la formación y fructífera labor de magisterio que nuestro recipiendario recibió de su ilustre maestro y miembro de honor de nuestra Academia, Profesor D. Valentín Matilla, quien tiene la satisfacción de verse continuado, en los múltiples discípulos de su escuela que hoy ocupan cargos docentes, sanitarios y de investigación. La Real Academia agradece al Profesor Matilla su desplazamiento para asistir a esta sesión así como al Profesor Piédrola Gil, que también nos acompaña, y goza con nosotros viendo un triunfo más del hijo que formó con su ejemplo.

El trabajo que el Profesor Piédrola nos dedica, en este acto, es un tema sugestivo y de gran actualidad. Con su maestría, nada común, nos ha expuesto el resumen de un hermoso trabajo sobre VIRUS LENTOS. Nada tengo que esforzarme para resaltar el interés de este capítulo puesto que de su aportación surgen múltiples hipótesis de trabajo. Los virus son hoy un reto para la Ciencia: El biólogo, el médico, el filósofo no pueden escapar al interés trascendente de estos estudios. Sorprende pensar como Jenner con su vacuna antivariólica y Pasteur con su "agente" de la rabia lo que estaban era rozando con los virus, y, teniendo la intuición de algo nuevo, aparecía ante el científico lo que no podía aún ser debidamente interpretado y ni siquiera darle nombre especial pero ya Beijerinck, siguiendo a Iwanosky, pero más imaginativo que éste, frente al mosaico del tabaco estableció el concepto de un desconocido agente, como virus filtrable que Sanarelli también achacole al cuadro de la xantomatosis, de los conejos, y al que se atrevió a llamar virus mixomatógeno, casi inicio de este capítulo de la moderna bacteriología.

El planteamiento del tema, sobre el origen y naturaleza de los virus se fundamenta, entre otros, en dos hechos trascendentes: El conocimiento de la forma cristalina en el virus del mosaico del tabaco, (Stanley 1935) y la síntesis de los ácidos ribonucleico, (RNA) y desoxirribonucleico, (DNA), considerándose a las células como unidades biológicas, en las que el virus es subunidad biológica que se comporta como parásito intracelular, cuando coexiste con ciertos mecanismos que funcionan complementariamente dentro de la textura celular.

Recientemente Gajdusek y Zigas, recordando los trabajos de Kornberg, afirman que los virus, normales o lentos son esencialmente partículas de DNA, ácido desoxirribonucleico o de RNA, ácido ribonucleico, pero que nunca contienen DNA y RNA a la vez, y es el propio Kornberg, estudiando la encefalitis infantil de Dawson, que se creía degenerativa la mejora dando al enfermo derivados de uracilo, "engañando" al virus que candidamente asimila esta sustancia que le va a ser letal. Su posterior hipótesis de trabajo es seguir haciendo el "engaño" con virus artificiales que ya orienta en la lucha, posible, quizás posible, contra el cáncer.

A mayor abundamiento es curioso y demostrativo de la importancia del tema el que sean desde 1953 hasta cerca de cuarenta investigadores los que traten de diversas hipótesis en relación con los virus, todos los cuales, y por dichas investigaciones, fueron galardonados con el Premio Nobel y que

esquematizamos en los títulos de sus trabajos seguidamente como fuentes de estudio del tema.

1. Descubrimientos sobre el coenzima A. (Hans Adolf Krebs, Fritz Albbert Lippmann).
2. Estudios sobre el virus de la polio. John Franklin, Thomas Hucke Weller, Frederich Chapmann Robbiss.
3. Investigación acerca de los enzimas oxidativos. Alex Hug Theodor Theovell.
4. Comportamiento biológico de los genes. George Wells Beadle, Edward Lauriew Tatum, Joshua Lederberg.
5. Síntesis de los ácidos ribonucleico y desoxirribonucleico. Severo Ochoa, Arthur Kotnberg.
6. Estudios sobre la tolerancia inmunológica adquirida. Frank Mc Farlone Burnet Peter Brian Medawar.
7. Determinación de la estructura molecular del ácido desoxirribonucleico. (DNA) y su aplicación para transferirlo a sustancias vivas. James D. Watson, Maurice Wilkins, Francis C. Crik.
8. Procesos regulatorios en las células del cuerpo que contribuyen al control genético de las enzimas y las síntesis de virus. Francois Jacob, Andre M. Lwoff, Jacques L. Monod.
9. Descubrimiento del virus del cáncer. Charles B. Huggins, Francis P. Rous.
10. Descubrimientos del proceso a través del cual las enzimas, consistentes en una secuencia de aminoácidos, determinan la función de las células en desarrollo genético. Robert W. Holley, F. Gobind Khrorana, Marshall W. Nirembeg.
11. Investigaciones en virus en relación con biología molecular, emitiendo su explicación del mecanismo de infección por virus en las células a través del estudio de los bacteriófagos. Mac Delbruck, Alfred Hershe Salvador E. Luria.

12. Sobre estructura molecular de los anticuerpos. Rodney R Porter, Gerald M. Edelma.
13. Sobre estructura y organización de las células. George Emil Palade, Chrishan de Duwe, Alberto Claude.
14. Reconocimiento de virus lentos. Renato Dulbecco, Temin, Baltimore.
15. Aportación al antígeno Australia, productor de la hepatitis serica. Virus lentos. Virus de la muerte sonriente. Gajdusek, Baruch S Blumberg.

La Academia sueca distinguió sus estudios sobre una gama de virus en virología oncógena tras muchos años de estudio con la técnica de fagos en la moderna virología animal.

Es curioso que Temin, premio Nobel, fue anatematizado por sus teorías de virus oncógenos creándose su escuela, (Teminismo) y su antiescuela, (Antiteminismo), sin embargo al comunicar sus estudios de paso del RNA a DNA, la transcriptasa inversa, disminuyeron sus detractores que terminaron aceptando su teoría viral del cáncer en la que el virus llegaría a la célula, del exterior por contagio (transmisión vertical).

Al establecer Sigurdsson el concepto de infecciones, principalmente neurológicas, con sus estudios llevados a cabo en la rida cerebral del conejo de Islandia, demuestra que ello es igual a la encefalitis temblorosa ovina o scrapie (rida).

Desde este momento hay afán por estudiar más íntimamente y conjugados los datos de laboratorio con sus correspondencias clínicas y así Johnson —1970— sostiene que los virus lentos, tienen un largo período de incubación, entre 6 meses y 6 años, provocando lesiones histopatológicas con cuadros clínicos del sistema nervioso central, de evolución clínica, lenta, inaparente, en sus principios pero al detectarse se observa su curso progresivo en casos hasta la muerte en un plazo de 5 a 15 años. Queda así pues, establecido, que a virus lentos corresponde también un cuadro clínico, lento, muchas veces inaparente, pues a veces cuando se diagnostica ya son formas clínicas muy avanzadas e incluso, por una enfermedad intercurrente, se demuestran sus lesiones en la mesa de autopsia.

Ante estas infecciones lentas y progresivas, de curso crónico, y en las que el papel de los anticuerpos séricos es aparentemente inefectivo. El virus pasará de célula a célula, a través de los tejidos celulares, (puentes interce-

lulares de Downie) afirmando este último investigador, cómo el acontecer de las viropatías, depende de la reacción intracelular del virus y de la reacción de los tejidos del huésped frente a dicha réplica, volviendo el mismo Downie a revisar los mecanismos inespecíficos y el estudio del Interferón en relación con las enfermedades inmunológicas y tumorales.

Sobre el curso de viropatías inaparentes, de curso prolongado, recordemos como entre los 1930-1940, se veían con frecuencia en clínica Venereológica casos de linfogranulomatosis inguinal, 4ª enfermedad venérea o enfermedad de Nicolas Favre, producida por el virus de Hellerstrong y Wassen y en la que el enfermo, sin antecedente alguno de lesiones cutáneas o mucosas, e incluso en personas que afirmaban no haber tenido motivo de contagio, en varios años, el primer síntoma por el que consultaba era por trastornos intestinales, desde hacia tiempo. La exploración demostraba una estrechez rectal muy avanzada y acusada, que exigía la intervención quirúrgica. La intradermo reacción de Frei era positiva y el estudio de la pieza histológica mostraba la invasión de los ganglios de Gerota. Dándose en los dos sexos, tiene en la mujer además un cuadro de localización vulvar, de tipo elefantiásico o Estiomene de Huguier. Por otra parte las estrecheces rectales, de ambos sexos, probablemente linfogranulomatosas, son conocidas desde hace mucho tiempo y por los clínicos antiguos, venereólogos, se les designaba como el sífiloma anorrectal de Fournier, achacándoles una etiología luética, que nunca se comprobaba, ni la medicación antiluética, al uso, resolvía. Es digno de señalar cómo con el antígeno preparado, (antígeno de Frey) tenemos en nuestra mano un excelente proceder diagnóstico, por intradermo-reacción y un eficaz remedio terapéutico. La enfermedad parece casi haber desaparecido al menos en España desde hace tiempo y ya puede decirse que no existe antígeno de reserva, para diagnósticos diferenciales, que a veces sería de utilidad, puesto que carecemos de fuentes para la preparación del mismo que es a partir de los ganglios de un enfermo en actividad.

El Profesor Piédrola al enfrentarse con la problemática de los virus lentos y su correspondencia clínica, en clínicas humanas y animal, hace, ante la multitud de clasificaciones, una nueva que creemos es más lógica que las hasta ahora conocidas. La de Lepine es de base bioquímico-morfológica mostrando apartados fundamentales totalmente aportados por la microscopía electrónica, en combinación con el sombreado por proyección metálica de Willians y Wychoff y la tinción negativa de Brenner y Honner.

El hecho de que exista un Comité Internacional de Nomenclatura Viral con su clínica, en el cual se discuten las propuestas de clasificación y ante el nuevo concepto de Epidemiología molecular es demostrativo del interés del problema.

El Profesor Piédrola hace un primer cuadro en el que las infecciones pueden ser agudas o no agudas sintomáticas o asintomáticas con posibilidad o no de detectar los virus y las formas lentas con su histología degenerativa o neoplásica.

Este cuadro es seguido de otro apartado que recoge las afecciones víricas lentas del hombre y de los animales con sus mecanismos etiopatológicos e histología. Son 21 afecciones del hombre, 18 del animal y las encaja en su clasificación, que agrupa en otros 4 apartados fundamentales:

- I. Encefalopatías degenerativas espongiiformes.
- II. Encefalopatías inflamatorias subagudas.
- III. Afecciones no nerviosas por inmunocomplejos y/o anticuerpos no neutralizantes.
- IV. Otras afecciones lentas en estudio.

Al enfrentarse ante esta clasificación, y la imagen clínica, que nos muestra, se observa como los virus lentos tienen una marcada preferencia de invasión hacia el sistema nervioso. Cuando Willian y Hadlow estudiaron el tema, ponían de manifiesto que la anatomía patológica del sistema nervioso central de los animales afectados de Scrapie tenía un asombroso parecido con la de los enfermos de Kuru, sosteniendo que muchas enfermedades que se habían afirmado eran degenerativas, eran expresión y respuesta a virus latentes, sospechando que se produce una reacción defensiva o nula, aunque en otros escasos casos sea desmesurada. Ante los primeros casos admite una coexistencia pacífica, que enriquece el amplio porcentaje de enfermedad lenta. Ashoford continúa en el estudio de este tema, desconfiando de otros anteriores al hallar partículas parecidas al virus papova y al considerar que la enfermedad de Alzheimer acusa la existencia de placas neuríticas idénticas a las producidas por el Scrapie, en el ratón sostiene que afecciones en el hombre y animales, a las que se achacaba carácter familiar o hereditario, se confía en demostrar hoy que sean originadas por la agresión de estos virus.



Ante este tratado de patología humana y animal que incluye hasta 39 afecciones recogidas por el Profesor Piédrola, sólo me atrevo a enfrentarme nada más que con dos de ellas, puesto que no sería prudente seguir abusando de vuestra benevolencia alargando mi intervención hasta una medida ni habitual ni soportable.

Con este propósito sólo diré algunas palabras sobre la Scrapie y el Kuru:

La Scrapie o enfermedad de ganado lanar o encefalitis temblorosa ovina afecta a estos animalitos, de explotación de la industria y arte peleteros. Llamados "turmalina", un distinguido investigador señalaba, irónicamente, que inquietaba los sueños de muchas señoras atacando a las carteras de sus maridos por los altos precios de este visón azul. Los animales sufren intenso prurito por lo que se rascan continuamente contra el suelo, paredes y piedras dañando la conservación de sus pieles. El animal enfermo tiene concomitantemente una ataxia que le hace aparecer, al andar, como si fuera "trotando". Muy recientemente Cho y Greig afirman haber visualizado el virus del Scrapie hecho no confirmado por Kimberlin y Diener que lo interpretan como un viroide.

Por ser la primera enfermedad por virus lento demostrada en el hombre es de interés recordar el Kuru, que afecta a los indígenas de Nueva Guinea y que en su lengua vernácula significa para unos 'temblor' y para otros 'muerte sonriente'. Estudiada por Gajdusek y Clarence Gibbs, galardonado el primero por estos estudios con el premio Nobel de 1976, demuestran que esta enfermedad no es hereditaria y sí adquirida con ocasión de los ritos caníbales de los indígenas al ingerir como pulpa y como batido el cerebro de sus amigos o familiares difuntos. Es curioso que este "manjar", y como plato fuerte, sólo se reserva para mujeres y niños mientras que los hombres sólo tomarán los músculos.

Tiene el trabajo del Profesor Piédrola, y por lo que pone de relieve, una consecuencia de orden social. De "terrorismo celular" ha calificado algún autor a los ácidos nucleicos, cifrados en un código que por su misterio parecen, no siempre, rígidos en su función y oscilando la biología molecular, la aplicación conjunta de virus y sustancias cancerígenas, etc. se pueden desencadenar manipulaciones experimentales sobre la composición genética de los microorganismos con lo que a la naturaleza se le plantea la posible creación de razas y estirpes, que supongan riesgos ofensivos y estremecedores, si se lanzan con fines bélicos las promociones, obtenidas en las retortas

y vasos de reencuentro. Esta ha sido la voz de alarma de la Academia norteamericana de Ciencias Naturales afirmando que si hoy los pueblos intentan protegerse ante la integración y desintegración del átomo también corren el peligro de quedarse sin defensa ante los genes entrecruzados con frivolidad en algún laboratorio escondido.

Ante esta posibilidad pensemos que la Ciencia es imparable, en esta frontera del año 2.000, pero dice el autor, y con razón que Miguel Angel no pensaba en la quinta de recreo que ofrecería a los microbios al crear las barbas de su Moisés, pues este temor hubiera dejado a la Humanidad sin su obra genial, pues el hombre y su circunstancia, de Ortega, obliga a seguir investigando, pero sin prescindir del espíritu, pues si no sería, como decía Sauerbruch, como si se ocupara de contar y medir. En la Ciencia no hay olvido y este acto memorioso deja acción, obra y huella en el sentir de Laín.

Creo que he abusado de vuestra amable atención y debo terminar no sin antes hacer alguna puntualización como es la de señalar la colaboración que en la labor del Profesor Piédrola le presta Mary Carmen, su mujer y en la que, ejemplarmente, se da esa coniunción de lo que es misión de ayuda y sostén de la mujer del médico, que también es médico, y en la que rebosa su feminidad de ejemplar madre de familia y colaboradora, como docente y científica, de su marido.

La valoración de este trabajo del Profesor Piédrola, de la que hoy nos ha regalado sus primicias, tiene, aparte de su interés científico, ese otro como es el haber extraído del tema todo aquello sin valor actual ni de futuro. Se ha quedado con lo estrictamente cierto o prometedor pues este capítulo ha sido hábilmente espigado para que los árboles caducos nos dejen ver las plantas nuevas y lozanas (Laín). Pienso, que de aplicación es a este hecho el decir de Marañón, en su Luis Vives, "aunque hable de los Dioses de los astros o de las hormigas la obra del hombre está impregnada de autobiografía".

Y así mismo este espigar en este tema, trae a mi memoria una anécdota de D. Eugenio D'Ors, a quien yo quería tanto como le admiraba, amigo del diálogo y de la ironía y bromeando sanamente con la filosofía, pero rico en el regalo de sus reflexiones, pasaba con frecuencia de su Ermita, junto al azul Mediterráneo, hacia Granada, de la que estaba enamorado. En uno de estos viajes, en la Alhambra, ante una exposición de un escultor se acercó un periodista y le preguntó, Maestro ¿qué es una estatua? Con su agudo ingenio contestó rápido. Se coge un bloque de mármol se le quita todo lo

que le sobra y esa es la estatua. Y esto es lo que ha hecho el Profesor Piédrola, ha quitado lo que sobraba y se ha quedado con su obra puesta al día y mirando al futuro.

No completaría mis palabras que ahora son de gratitud al Profesor Piédrola por el trabajo con que nos ha regalado, si dejara de darle gracias también por el gesto elegante que ha tenido al dejar Barcelona, y su universidad, tan gloriosa como la nuestra, pero con más posibilidades de todo orden, propias de una ciudad gigante. Como buen granadino soñaba con Granada y poder vivir en ella. El granadino con carácter distinto al de los demás andaluces es el fruto singular —se ha dicho— de un ambiente sin Edad Media que fue llenada por los musulmanes, dándose por ello un ser indolente por naturaleza, localista pero mirando al mundo y al futuro. De inteligencia ágil y percepción aguda, arisco y más irónico que alegre, contagia su personalidad, que acrecienta, la dignidad de su pasado. Incluso los extraños y sin conocer esta bendita tierra, sueñan con ella como se refiere de Debussy que a la vista de las tasetas postales que le mandaba su amigo F'alla, y ante ellas, encontraba inspiración. Así fue soñado y compuesto su "Claro de Luna", cuyas notas melodiosas y profundas, al romper sobre el agua de los aljibes de la Alhambra, parece que aún se embellecen más al mezclarse con el susurro de las corrientes subterráneas.

Y nada más. Querido amigo y compañero, gracias por el regalo de tu obra. Gracias por volver a Granada y enhorabuena por tu aportación que te abren las puertas de esta casa que desde hoy es tuya.