

Investigación en enfermedades infecciosas

Jordi Carratalà^a, José Alcamí^b, Elisa Cordero^c, José M. Miró^d y José Manuel Ramos^e

^aServicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL. Universitat de Barcelona. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.

^bUnidad de Inmunopatología del Sida. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. España.

^cServicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla. España.

^dServicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Clínic-IDIBAPS. Universitat de Barcelona. Barcelona. España.

^eUnidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital General Universitario de Elche. Alicante. España.

En los últimos años, la actividad investigadora en enfermedades infecciosas en España ha experimentado un impulso importante. La Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) acoge actualmente en su seno a 10 grupos de estudio en los que cooperan infectólogos y microbiólogos de distintos centros y que mantienen una actividad investigadora significativa. El programa de Redes Temáticas de Investigación Cooperativa en Salud ha constituido un marco apropiado para la coordinación estratégica de grupos de investigadores de distintas comunidades autónomas. La Red Española para la Investigación en Patología Infecciosa (REIPI) y la Red de Investigación en Sida (RIS) se han consolidado como plataformas que integran investigadores en enfermedades infecciosas de distintos grupos y que llevan a cabo regularmente proyectos de investigación de notable envergadura. La existencia en nuestro país de diversos modelos experimentales en patología infecciosa en instituciones de distintas comunidades autónomas supone un activo importante. Un análisis de la producción científica reciente en enfermedades infecciosas muestra que España ocupa un buen lugar en el contexto de la Unión Europea. La actividad investigadora en enfermedades infecciosas realizada en nuestro país representa una magnífica oportunidad para la formación de especialistas en esta área de conocimiento.

Palabras clave: Enfermedades infecciosas. Investigación. Redes de Investigación. Sida. Modelos experimentales. Producción científica.

Infectious Diseases Research

There has been a significant increase in research activity into infectious diseases in Spain in the last few years. The Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical

Microbiology (SEIMC) currently has ten study groups, with the cooperation of infectious diseases specialists and microbiologists from different centres, with significant research activity. The program of Redes Temáticas de Investigación Cooperativa en Salud (Special Topics Cooperative Health Research Networks) is an appropriate framework for the strategic coordination of research groups from the Spanish autonomous communities. The Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI) and the Network for Research in AIDS (RIS) integrate investigators in Infectious Diseases from multiple groups, which continuously perform important research projects. Research using different experimental models in infectious diseases, in numerous institutions, is an important activity in our country. The analysis of the recent scientific production in Infectious Diseases shows that Spain has a good position in the context of the European Union. The research activity in Infectious Diseases carried out in our country is a great opportunity for the training of specialists in this area of knowledge.

Key words: Infectious Diseases. Investigation. Research Networks. AIDS. Experimental models. Scientific production.

Introducción

La patología infecciosa clásica constaba de una serie amplia de enfermedades transmisibles, en su mayoría de origen en la comunidad, contra las que se luchó mediante su conocimiento cada vez más exacto, que permitió, por una parte, incidir eficazmente en su prevención y, por otra, descubrir nuevos fármacos para su tratamiento eficaz. No obstante, el número total de enfermedades infecciosas no ha disminuido. La diversificación de la etiología de las infecciones es un hecho reconocido actualmente y del que se han ido acumulando datos en los últimos años. Basta citar como ejemplos muy conocidos las enfermedades producidas por *Legionella*, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), las micosis invasoras, la hepatitis C, las que inciden en nuevos grupos, como los pacientes trasplantados, o las infecciones importadas por inmigrantes. Además de esta moderna patología infecciosa, continúan siendo importantes en cuanto a su incidencia, morbilidad y mortalidad, procesos infecciosos conocidos de muy antiguo, como las neumonías comunitarias.

Correspondencia: Dr. J. Carratalà.
Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitari de Bellvitge.
Feixa Llarga, s/n. 08907 L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.
Correo electrónico: jcarratala@ub.edu

rias o la tuberculosis. Tan importante como lo anterior es la existencia de infecciones nosocomiales, que constituyen una importante fuente actual de morbilidad y mortalidad, y que se ven favorecidas por diversos factores, como la inmunodepresión o las técnicas diagnóstico-terapéuticas. Por otra parte, los beneficios de una adecuada política de antibióticos están suficientemente descritos en la literatura científica. Entre ellos cabe destacar un drástico descenso en la producción de resistencias bacterianas, disminución en la incidencia de toxicidad por estos fármacos y disminución de costes farmacéuticos por este concepto.

Todo esto ha contribuido a un aumento en la atención a la patología infecciosa que se presta actualmente en el mundo occidental. En España, en el área de conocimiento de las enfermedades infecciosas, desde el punto de vista clínico, la regulación administrativa estatal en cuanto a la formación y acreditación de conocimientos va por detrás de la realidad sanitaria. No obstante, en numerosos hospitales, especialmente en Andalucía, Cataluña, Madrid, el País Vasco y Valencia, entre otras Comunidades Autónomas, desde hace tiempo existen servicios o unidades asistenciales clínicas que trabajan específicamente en enfermedades infecciosas, en estrecha colaboración con los servicios de microbiología clínica, y que desarrollan una importante actividad investigadora. En este capítulo se revisan algunos aspectos de la investigación en el campo de las enfermedades infecciosas en España y se ofrece un análisis de la producción científica generada en este campo en los últimos años.

Red Española de Investigación en Patología Infecciosa

Hace más de una década que en el seno de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) surgió la necesidad de cooperación entre diferentes centros para mejorar la producción de conocimientos científicos de calidad en el campo de las enfermedades infecciosas. Se crearon así los primeros grupos de estudio, que permitieron establecer hábitos de colaboración científica entre infectólogos y microbiólogos de distintos centros y propuestas de investigación de notable envergadura. En la actualidad existen 10 grupos de estudio (tabla 1) que tienen una notable actividad y que generan importantes publicaciones en revistas nacionales e internacionales. Esta experiencia de colaboración multicéntrica demostró la posibilidad de establecer vínculos de fructífera colaboración científica, pero al mismo tiempo objetivó las carencias derivadas de la falta de una financiación adecuada para vertebrar una estructura organizativa que permitiera abordar estudios de una mayor complejidad científica. En este contexto se situó el inicio de la Red Española para la Investigación en Patología Infecciosa (REIPI), financiada desde 2003 por el Instituto de Salud Carlos III, en el programa de Redes Temáticas de Investigación Cooperativa en Salud (RETICS). La REIPI se concibe como un espacio interterritorial en el que participen grupos diversos pero con una elevada complementariedad. Estos grupos de investigación, continuando con la experiencia fructífera de la SEIMC y como no puede ser de otra forma si se desean obtener resultados científicos de nivel elevado y transferibles al sistema sanitario, están formados por investigadores provenientes de diversas dis-

TABLA 1. Grupos de estudio de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

Gestión en Microbiología Clínica (GEGMIC)
Infección en la Atención Primaria (GEIAP)
Infección Hospitalaria (GEIH)
Infecciones por Micobacterias (GEIM)
Infección en el Paciente Crítico (GEIPC)
Mecanismos de Acción y de Resistencia a los Antimicrobianos (GEMARA)
Micología Médica (GEMICOMED)
Patógenos Especiales (GEPE)
Sida (GESIDA)
Infección en Pacientes Trasplantados (GESITRA)

ciplinas, fundamentalmente de la microbiología y la infectología, pero también investigadores clínicos de otras especialidades e investigadores básicos.

La REIPI tiene como objetivo general la coordinación estratégica de la investigación que se realiza, por grupos procedentes de diversas Comunidades Autónomas de España, en el área de conocimiento de las enfermedades infecciosas, excluidos la infección por el VIH y el sida, y se centra en los problemas más prevalentes y de mayor impacto en la salud de la población y en nuestro sistema sanitario.

Esta coordinación se plasma en grandes áreas estratégicas de investigación en las RETICS, las cuales se abordan desde un punto de vista multidisciplinar, y desde la sinergia entre líneas de investigación tanto clínico-epidemiológicas como traslacionales y básicas. De esta forma, la REIPI aún en grandes líneas desde los aspectos de investigación básica de la microbiología o del desarrollo de nuevos antimicrobianos hasta la investigación epidemiológica y clínica de las enfermedades infecciosas o de la resistencia a los antimicrobianos, a modo de ejemplos. Igualmente cuenta con plataformas comunes, como la de proteómica y la de modelos de infecciones experimentales. Y ello, desde el punto de vista de la aplicabilidad de los conocimientos generados por cada uno de los proyectos cooperativos de la REIPI.

La red así concebida permite compartir, en cada una de sus líneas y proyectos, información entre los distintos grupos que la integran, desde bases de datos epidemiológicas a bancos de muestras biológicas, sin olvidar aspectos tales como la realización de estudios multicéntricos con diferentes objetivos y metodologías.

La REIPI tiene como un importante objetivo adicional crear la infraestructura necesaria en España para facilitar la integración de investigadores españoles en Redes de Excelencia dentro del VII Programa Marco de I+D de la Unión Europea.

Las áreas temáticas que enmarcan los objetivos generales y particulares de la REIPI son las siguientes: *a)* antimicrobianos: evaluación de su uso y resistencias microbianas; *b)* infecciones comunitarias de especial interés sanitario; *c)* epidemiología, control y tratamiento de las infecciones nosocomiales; *d)* infecciones en inmunodeprimidos, y *e)* bases moleculares de la patogenia, diagnóstico y tratamiento de las infecciones.

Formación en investigación

Entre los objetivos de la REIPI se encuentra la formación en investigación en el área de conocimiento de las enfermedades infecciosas. El plan de formación contiene

aspectos y cursos de formación comunes a todo el personal de REIPI, aunque está especialmente dedicado al personal contratado en formación, especialmente en la etapa predoctoral.

Los criterios generales seguidos en la elaboración del programa de formación han sido los siguientes: *a)* proporcionar una formación metodológica e instrumental; *b)* incorporar contenidos de enseñanza para la formación integral y polivalente de investigadores clínicos; *c)* incorporar contenidos específicos del ámbito de investigación de la propia red, y *d)* facilitar y estimular los contactos y estancias de corta duración (plan de movilidad) entre los miembros de los diferentes grupos de la red.

La elaboración del programa se ha realizado teniendo en cuenta los principios de utilidad social de la investigación, multidisciplinariedad, integración de disciplinas en grandes áreas de conocimiento (desde el nivel molecular hasta el epidemiológico) y de desarrollo modular. El programa ha permitido acoger indistintamente a personal interesado en áreas de investigación básica, en áreas de investigación clínica y sanitaria, o en otras áreas de interés para la red.

Investigación en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

El contexto científico en que se sitúa la aparición del sida permitió el rápido desarrollo de la investigación sobre esta nueva enfermedad y su agente causal, el VIH. Entre estas circunstancias favorables, podemos señalar las siguientes:

1. El desarrollo previo de las herramientas básicas de biología molecular, especialmente las técnicas de clonación y secuenciación.
2. El trabajo sobre retrovirus realizado a partir de los años sesenta¹.
3. La descripción, en 1977, del primer retrovirus humano patógeno, el HTLV-1².
4. Los conocimientos en inmunología realizados en los años setenta, y especialmente la generación de anticuerpos monoclonales y su aplicación a la caracterización de subpoblaciones linfocitarias.
5. La existencia en EE. UU. de sistemas de alerta epidemiológica centralizados en el Centro para el Control de Enfermedades (CDC).
6. El hecho central de que la epidemia se detecta inicialmente en países desarrollados, especialmente en EE. UU. La aparición del sida origina una gran alarma y una movilización de la sociedad civil que contribuyen de manera decisiva a poner en marcha grandes inversiones en investigación.

Podemos decir que la epidemia de sida aparece en el momento y lugar adecuados para abordar la investigación de una nueva enfermedad con todas las herramientas de la medicina moderna. El sida representa, por tanto, el primer paradigma que muestra la capacidad de la biomedicina para progresar rápidamente en el conocimiento, tratamiento y control de una nueva enfermedad. Los avances se producen a una velocidad vertiginosa, que viene reflejada en los siguientes hitos:

1. 1981: el CDC alerta de la existencia de una nueva enfermedad infecciosa que afecta a pacientes varones jóvenes homosexuales³.
2. 1982: se define el contagio por vías sexual, vía sanguínea y materno-fetal.
3. 1983: se aísla el VIH en el Instituto Pasteur de París⁴.
5. 1984: se comercializa la primera prueba diagnóstica de infección por el VIH mediante la detección de anticuerpos por ELISA⁵.
6. 1984-1985: se secuencian de forma completa el virus del sida y se caracterizan sus genes estructurales y reguladores⁶.
7. 1987: se aprueba por la Food and Drug Administration (FDA) el primer antirretroviral, el AZT.
8. A partir de 1991 se caracterizan otros antirretrovirales inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleótido (ITIAN): ddI (1991), ddC (1992), d4T (1994), 3TC (1995), abacavir (1998), tenofovir (2001)⁷.
9. En 1994 se demuestra que el uso del AZT en el embarazo disminuye la transmisión vertical⁸.
10. 1995: se optimiza la cuantificación directa del VIH en plasma. La carga viral se revela como un parámetro esencial en el pronóstico, el seguimiento y la valoración de la eficacia terapéutica en pacientes seropositivos⁹.
11. 1995: se comprende la dinámica de replicación del VIH-1 *in vivo*¹⁰.
12. 1995: aparecen los primeros inhibidores de la proteasa (IP) y en 1997 los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (ITINAN). Nace la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA)⁷.
13. 1996: se caracterizan los correceptores del VIH^{11,12}.
14. El arsenal terapéutico se engrosa y completa en la década 1998-2008 con el desarrollo de nuevos IP, ITIAN e ITINAN, y la aparición de tres nuevas familias de antirretrovirales: los inhibidores de la fusión (2002), los inhibidores de la integrasa viral (2007) y los antagonistas de CCR5 (2008).

Hitos en la investigación sobre el virus de la inmunodeficiencia humana en España

Desafortunadamente, en los primeros años de la epidemia las instituciones públicas no apoyaron la investigación sobre el sida, como se hizo en otros países europeos, en que se crearon agencias como la ANRS (Francia) o programas específicos de investigación (Italia, Holanda, Reino Unido, Suiza). Como consecuencia, no se produjo el trasvase de una masa crítica de investigadores al estudio de esta nueva enfermedad y la investigación sobre el VIH en España experimentó un retraso muy importante respecto a otros países de nuestro entorno. Sólo a finales de los años noventa se produjeron una serie de circunstancias que marcaron un punto de inflexión:

1. El liderazgo de los grupos clínicos de los grandes hospitales, especialmente en Madrid y Barcelona, que participan activamente en los grandes ensayos clínicos internacionales. Con visión de futuro, estos grupos reclutan a investigadores básicos y crean los primeros grupos de investigación en patogenia del VIH, resistencias a antirretrovirales y coinfección.
2. La creación del Grupo de Estudio de SIDA (GESIDA), en 1996, en el seno de la SEIMC y especialmente la Agen-

cia de Ensayos Clínicos de GESIDA, que ha contribuido de manera ejemplar a la promoción de la investigación clínica sobre el VIH por parte de los grupos integrados en GESIDA.

3. La creación, en 1999, de la Fundación para la Investigación y Prevención del Sida en España (FIPSE), participada por el Ministerio de Sanidad y la industria farmacéutica, que con una gestión profesional se convierte en la mayor agencia financiadora de la investigación sobre el VIH en nuestro país.

4. La celebración, en 2002, de la XII Conferencia Internacional sobre el Sida en Barcelona, que representa una plataforma de lanzamiento de la investigación que, sobre la infección por el VIH, realizan los grupos españoles.

5. La creación, en 2003, por parte del Ministerio de Sanidad de las RETIC, que persiguen reforzar la colaboración y el trabajo en red entre grupos de investigación clínica, básica y epidemiológica. La Red de Investigación en Sida (RIS) es creada en esta convocatoria, y renovada por un segundo período (2007-2010) agrupa a los principales grupos de investigación españoles en esta área.

Situación actual de la investigación sobre el virus de la inmunodeficiencia humana en España

A pesar de que la inversión en investigación de nuestro país se encuentra todavía muy alejada de la media europea, las iniciativas mencionadas han permitido reducir la diferencia que en el campo de la investigación sobre el sida existía con otros países europeos. La inversión en proyectos clínicos, básicos y epidemiológicos relacionados con la infección por el VIH puede estimarse en torno a los 8 millones de euros anuales. Esta cifra está todavía lejos de los 40 millones de euros que invierte la agencia francesa (ANRS), pero multiplica por diez la financiación existente en los años ochenta y noventa. El trabajo realizado en la última década ha situado a nuestro país en el primer nivel de la investigación clínica sobre el VIH. Numerosos centros españoles participan en los principales ensayos multicéntricos en el ámbito internacional y generan ensayos propios que han merecido un reconocimiento internacional. La investigación básica se encuentra, en gran parte, vinculada a los equipos hospitalarios que realizaron a partir de la década de 1990 una apuesta decidida reclutando investigadores básicos. Además de estos grupos hospitalarios, alrededor de una docena de laboratorios de investigación básica radicados en centros académicos desarrollan una actividad investigadora competitiva. A pesar de que la masa crítica de investigadores en VIH es, por tanto, escasa en comparación con otros países europeos, los investigadores españoles han realizado contribuciones de interés en el estudio de las resistencias a antirretrovirales, capacidad biológica del VIH, inmunopatogenia de la infección en adultos y población pediátrica, y más recientemente en el campo de las vacunas. Un aspecto en que se han realizado aportaciones de especial interés en el estudio de las enfermedades asociadas a la infección por el VIH son: infecciones por micobacterias, toxoplasma, virus de la hepatitis C, virus JC y en el campo de los tumores el estudio del sarcoma de Kaposi y linfomas. En los últimos años, la aportación de la RIS ha sido decisiva para potenciar la investigación sobre el VIH en nuestro país. Debido a la falta de esfuerzo inversor, carecíamos a nivel nacional de estructuras de co-

hortes, laboratorios centralizados o grandes bases de datos. La RIS no sólo ha potenciado la colaboración y la investigación de los grupos líderes en nuestro país en este campo, sino que ha creado esas estructuras que son indispensables para plantear proyectos ambiciosos en esta área: nuevas cohortes generales de pacientes (adultos *naïve* y pediátricos)¹³, grupos de pacientes de características especiales (*long-term non-progressors*, pacientes con respuesta discordante al tratamiento), un biobanco centralizado y bases de datos de resistencias con información clínica asociada. Tras su creación y consolidación, la RIS afronta una crisis de crecimiento e integración de grupos grandes y pequeños, así como de visibilidad en el ámbito internacional, de cuyo éxito depende un salto cualitativo en la consecución de grandes proyectos de investigación en sida en los próximos años.

La investigación sobre el virus de la inmunodeficiencia humana en la formación del especialista en enfermedades infecciosas

La investigación sobre el VIH representa una oportunidad en la formación de especialistas en el campo de las enfermedades infecciosas. Como se ha señalado previamente, la investigación sobre el VIH ha alcanzado un nivel excelente en los últimos años y presenta una serie de características especialmente importantes en la formación de especialistas.

1. Los centros hospitalarios de nuestro país disponen de unidades funcionales de infección por el VIH que agrupan a un gran número de enfermos y que permiten adquirir rápidamente experiencia en el manejo de estos pacientes.

2. Las unidades clínicas encargadas de atender a los pacientes con infección por el VIH trabajan en colaboración con los laboratorios de microbiología e inmunología, lo que facilita una formación interdisciplinaria.

3. Los distintos servicios implicados en el seguimiento de los pacientes con infección por el VIH realizan una investigación clínica y en ocasiones de aspectos más básicos y participan en estructuras de red (GESIDA, RIS).

La rotación de los especialistas en formación por las unidades y laboratorios responsables del tratamiento y seguimiento de los pacientes con infección por el VIH es altamente recomendable para adquirir una formación y experiencia en esta área de las enfermedades infecciosas, pero también para conocer la dinámica de trabajo de estas unidades, que conjugan la asistencia y la investigación. Para aquellos residentes que desean realizar un doctorado o superespecialización en este campo, es altamente recomendable la integración en los grupos que combinan investigación clínica y disponen de un soporte de laboratorio con el fin de generar trabajos que permitan profundizar en la patogenia de la infección por el VIH. Las características diferenciales de la infección por el VIH en nuestro país permiten plantear preguntas originales y proyectos de investigación competitivos. La integración de un gran número de centros en estructuras de red representa una oportunidad para conocer esta dinámica de trabajo, pero también para aprovechar las estructuras de cohortes, biobanco y bases de datos disponibles. Es importante recordar que tanto las agencias públicas financiadoras (FIS, comunidades autónomas) como las sociedades científicas (SEIMC,

GESIDA) y la propia RIS disponen de programas docentes de formación y apoyo para la realización de tesis doctorales de las que pueden beneficiarse aquellos especialistas motivados a realizar una carrera científica. Por último, debemos señalar que, dada la interacción de la investigación sobre el VIH con otras disciplinas científicas, la formación en este campo supone un enriquecimiento tanto clínico como científico, que será de utilidad no sólo para los profesionales que decidan dedicar su actividad en el campo de la infección por el VIH, sino para todos aquellos que se especialicen en otras patologías infecciosas, tanto si realizan una actividad clínica como si se deciden por un trabajo más próximo al laboratorio de diagnóstico o de investigación.

Modelos experimentales en patología infecciosa

Los modelos animales que reproduzcan una determinada patología infecciosa son, desde hace más de un siglo, uno de los pilares en los que se fundamenta el desarrollo de la medicina, ya que mejoran nuestro conocimiento sobre su fisiopatología, y desde hace más de 50 años han servido para estudiar su prevención y su tratamiento con antimicrobianos, y han permitido además evaluar el desarrollo de nuevas moléculas antiinfecciosas o de nuevas estrategias terapéuticas frente a la aparición de microorganismos multirresistentes. La mayoría de los modelos experimentales de patología infecciosa que se están utilizando en la actualidad reúnen los criterios de los modelos discriminativos ideales porque reproducen la infección de forma lo más similar posible a lo que ocurre en los seres humanos¹⁴. Estos modelos intentan tener una técnica de infección simple; los microorganismos causantes, la puerta de entrada, la diseminación en el organismo y la afectación tisular deben ser lo más parecidos a lo que ocurre en el ser humano; la gravedad, el curso y la duración de la enfermedad deben ser predecibles, reproducibles y analizables, y son capaces de medir y reproducir la eficacia del tratamiento antimicrobiano. Por tanto, los resultados que se obtengan con estos modelos deben permitir conocer mejor la fisiopatología de la enfermedad infecciosa que reproducen y los resultados preclínicos que se obtengan al evaluar los tratamientos antimicrobianos deben ser la base para poder diseñar ensayos clínicos en humanos.

Existen numerosos ejemplos que demuestran cómo, a través de los resultados obtenidos en el laboratorio, se pueden efectuar aplicaciones clínicas que reviertan directamente en el paciente. Es lo que los anglosajones denominan *from bench to bedside*¹⁵. No es el objetivo de este apartado analizar en profundidad las contribuciones españolas en este campo, pero si quisiéramos resaltar un ejemplo reciente que claramente sustenta este aforismo. Es el caso de la endocarditis infecciosa por *Enterococcus faecalis* con alta resistencia a los aminoglucósidos, en la que no existe ningún tratamiento antibiótico óptimo ya que la única combinación bactericida, y por tanto es el tratamiento de elección, es la combinación de ampicilina con un aminoglucósido. En esta situación clínica se administra ampicilina de forma prolongada (2 meses como mínimo) y se recomienda recambio valvular. Pues bien, a raíz de una observación de un grupo italiano que in vitro des-

cribió que la combinación de ampicilina con cefotaxima era sinérgica y bactericida¹⁶, un grupo español demostró in vivo, en el modelo de endocarditis experimental en conejos, que la combinación de ampicilina y ceftriaxona era sinérgica y bactericida¹⁷, y posteriormente lideró un ensayo clínico en humanos¹⁸, que confirmó que este tratamiento antibiótico es eficaz y que además puede ser más seguro que la combinación de ampicilina y gentamicina para el tratamiento de la endocarditis por cepas de *E. faecalis* sin alta resistencia a los aminoglucósidos^{18,19}. En la actualidad, esta combinación se ha incorporado en las guías americanas de tratamiento antibiótico de la endocarditis infecciosa²⁰.

Investigación con modelos experimentales de patología infecciosa en España

En 1999 se realizó la primera reunión de investigadores en España de los principales grupos que trabajaban en este campo, lo que permitió efectuar un censo de los centros que tenían modelos experimentales en patología infecciosa con el fin de facilitar los contactos entre sus investigadores, la formación de profesionales y la creación de un grupo de trabajo que, a la larga, mejorara la investigación preclínica de la patología infecciosa en nuestro país. Esta reunión se realizó con el patrocinio científico de la SEIMC y la Sociedad Española para las Ciencias del Animal de Laboratorio (SECAL), y tuvo el soporte institucional de la Fundación del Dr. Antonio Esteve. Como resultado de la reunión, se editó un libro²¹ que describió los modelos experimentales de endocarditis, meningitis, osteomielitis, infecciones por cuerpo extraño, infecciones intraabdominales, infecciones fúngicas y de la tuberculosis, analizando sus ventajas y limitaciones y revisando los avances que habían supuesto en la fisiopatología, profilaxis y tratamiento de esas patologías infecciosas. Además, se describieron los estudios transversales que se deben realizar in vitro para seleccionar los antimicrobianos que se utilizarán en cada modelo animal, los modelos de farmacodinamia y farmacocinética humanizada, con el fin de corregir una de las principales limitaciones de la administración de antimicrobianos en los animales, que es la diferente farmacocinética que tienen con respecto al ser humano y, por último, cómo debía organizarse un estabulario con modelos animales de patología infecciosa, haciendo énfasis en su diseño según el tipo de animales y agentes infecciosos utilizados, las rutinas de trabajo (planificación, stocks, recepción animales, alojamiento, cuarentena, limpieza, control sanitario), las precauciones que deben tenerse en el manejo de los animales y la formación que debe tener el personal del estabulario.

En el año 2003, con la constitución de la REIPI, se incluyó en su programa científico una plataforma de modelos experimentales de patología infecciosa, que agrupa a la mayoría de los centros que participaron en la reunión del año 1999, y que se describen en la tabla 2, y que incorpora nuevos grupos, como el de investigación en la infección por el VIH. Somos conscientes de que esta lista no es completa, ya que pueden existir otros grupos que trabajen con modelos experimentales en patología infecciosa en España. En el año 2007 se efectuó una jornada de trabajo de esta plataforma coordinada por la REIPI con el fin de mejorar la formación de su personal investigador, compartir áreas de conocimiento y proponer proyectos de investigación. La financiación principal de todos estos grupos se

realiza a partir de los proyectos de investigación competitivos o no competitivos que obtienen. La REIPI da un soporte institucional, una ayuda económica para la coordinación y formación de su personal investigador, y permite, en algunos casos, la contratación de personal investigador.

Formación sobre modelos experimentales de patología infecciosa

Los modelos experimentales de patología infecciosa constituyen un marco ideal y amplio para el desarrollo pre y posdoctoral de los investigadores de la REIPI. Los investigadores interesados en este campo de la patología infecciosa deben formarse en 3 áreas:

1. En primer lugar, deben obtener la acreditación para poder trabajar con animales de laboratorio. Es formación teórica y práctica de los modelos animales, de los tipos de laboratorio experimental y de la organización del establecimiento. Esta acreditación se obtiene efectuando un curso presencial que ofertan instituciones académicas españolas.

2. En segundo lugar, deben conocer los estudios *in vitro* previos a la aplicación del modelo animal, estudios de farmacocinética y cultivo de tejidos^{14,21,22}. Los estudios *in vitro* son necesarios para conocer las características del microorganismo con el que se va a trabajar o para evaluar la actividad de los antimicrobianos que se utilizarán. Para ello se sigue la normativa estandarizada en los documentos publicados por el CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute). Se deben efectuar determinaciones de sus CMI/CMB y estudios de sinergia mediante curvas de letalidad o el método del tablero de ajedrez^{14,21}. También deben aprender a realizar estudios de farmacocinética de los antimicrobianos a utilizar, ya que la farmacocinética de los animales es distinta de la de los seres humanos (las constantes de eliminación son mucho más rápidas) y aplicar, si es posible, modelos de farmacocinética humanizada^{22,23}. El cultivo de cualquier tejido infectado en un modelo experimental animal es el parámetro más importante empleado para valorar la eficacia del tratamiento antimicrobiano. Los investigadores deben conocer los métodos microbiológicos que determinan si los tejidos están infectados o no y la concentración de microorganismos en ellos^{14,21}.

3. Finalmente, deben aprender el modelo experimental con el que quieren trabajar. En España, existen diversos modelos experimentales de patología infecciosa bacteriana que incluyen endocarditis^{17,19,24,25}, meningitis²⁶, neumonía²⁷, infección intraabdominal²⁸ y sepsis por catéter²⁹, y modelos experimentales de infecciones por micobacterias³⁰, hongos³¹ y virus (VIH-1)³² (tabla 2).

Producción científica española en enfermedades infecciosas (2002-2007)

Bibliometría y enfermedades infecciosas

La bibliometría estudia el tamaño, el crecimiento y la distribución de los documentos científicos, así como la estructura y dinámica de los grupos que producen y consumen estos documentos y la información que contienen. La investigación en biomedicina realizada en instituciones españolas tiene en general un buen nivel y ha evolucionado de forma satisfactoria en las últimas décadas^{33,34}. La

TABLA 2. Centros de la REIPI y modelos experimentales que desarrollan

Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona	Modelo de neumonía experimental por <i>Aspergillus</i> spp. Endocarditis experimental en conejos por <i>Enterococcus</i> spp. Modelo de aspergilosis invasiva en ratas inmunodeprimidas Infección de catéter: <i>Staphylococcus aureus</i> y <i>Candida</i> spp. Modelo experimental de infección urinaria ascendente por <i>E. coli</i> en el ratón, para estudios de virulencia
Hospital Clínic-IDIBAPS. Universidad de Barcelona, Barcelona	Modelos de endocarditis experimental en conejos por los siguientes microorganismos: estreptococos del grupo viridans, <i>S. aureus</i> sensible a la meticilina, SARM, <i>S. aureus</i> con sensibilidad disminuida a la vancomicina, <i>S. aureus</i> resistente a la vancomicina, <i>S. epidermidis</i> con resistente a la meticilina y con sensibilidad reducida a la vancomicina Modelo experimental de vacunas preventivas frente al VIH-1: modelo de inducción-refuerzo con BCG:HIV y MVA:HIV
Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL, Universidad de Barcelona, Barcelona	Modelo de neumonía experimental por <i>Acinetobacter baumannii</i> Meningitis experimental meningitis en conejos <i>New Zealand</i> y cobayas, por <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> y <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Modelo de infección por cuerpo extraño: SARM Modelo de peritonitis: SARM
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona	Modelo de tuberculosis experimental: vacuna RUTI
Hospital Universitario Son Dureta, Palma de Mallorca	Infección respiratoria crónica: <i>P. aeruginosa</i> en ratones <i>cftr^{-/-}</i>
Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla	Peritonitis por cuerpo extraño: <i>P. aeruginosa</i> Modelo de infección sistémica (peritonitis): <i>Escherichia coli</i> BLEE y <i>A. baumannii</i>
Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla	Modelos de neumonía en ratón y cobaya por <i>A. baumannii</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>P. aeruginosa</i> y <i>E. coli</i> Meningitis experimental en conejos por <i>A. baumannii</i> y <i>S. aureus</i> Endocarditis experimental en conejos por <i>S. pneumoniae</i> Peritonitis por cuerpo extraño: <i>P. aeruginosa</i> Modelo de infección sistémica (peritonitis): <i>E. coli</i> , BLEE y <i>A. baumannii</i> Candidiasis diseminada murina
Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Madrid	Micosis sistémica: candidiasis diseminada, aspergilosis invasora

BLEE: betalactamasas de espectro extendido; REIPI: Red Española para la Investigación en Patología Infecciosa; SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

infectología es más joven que otras especialidades médicas y está relacionada con otras áreas básicas de investigación, como la microbiología y la inmunología. En trabajos previos, Ramos-Rincón et al³⁵ han estudiado la producción científica española en enfermedades infecciosas desde 1991 hasta 2001. El objetivo de este apartado es medir el grado de contribución de los autores españoles a la investigación en enfermedades infecciosas dentro del marco de la Unión Europea (UE). Para ello se analizan los indicadores de producción y repercusión de los documentos de autores de instituciones españolas recogidos en las revistas incluidas en la categoría "infectious diseases" (ID) del Thomson's Scientific Journal Citation Reports (JCR) desde 2002 hasta 2007.

TABLA 3. Revistas incluidas en categoría “Infectious diseases” del Journal Citation Report del año 2006, con su factor de impacto

Revista	Factor de impacto	Cuartil
Lancet Infect Dis.	11,808	1
Clin Infect Dis.	6,186	1
AIDS.	5,632	1
J Infect Dis.	5,363	1
Emerg Infect Dis.	5,094	1
Antivir Ther.	4,982	1
Curr Opin Infect Dis.	4,795	1
AIDS Review.	4,022	1
Infect Immunol.	4,004	1
JAIDS.	3,946	1
J Antimicrob Chemother.	3,891	1
J Viral Hepatitis.	3,290	2
Clin Microbiol Infect.	3,254	2
Clin Vaccine Immunol.	3,254	2
Pediatr Infect Dis J.	3,215	2
HIV Med.	2,674	2
Diagn Microbiol Infec Dis.	2,553	2
AIDS Res Hum Retrov.	2,513	2
Am J. Infect Control.	2,489	2
J Hosp Infect.	2,442	2
Infection.	2,368	2
Eur J Clin Microbiol.	2,330	2
FEMS Immunol Med Mic.	2,281	3
Vector Borne Zoonot.	2,244	3
Infect Cont Hosp Ep.	2,236	3
Int J Antimicrob Ag.	2,221	3
Int J Infect Dis.	2,062	3
J Infect.	2,037	3
Int J Tuberc Lung Dis.	2,035	3
AIDS Care Pat STD.	2,007	3
Clin Diagn Lab Immunol.	1,988	3
Microb Drug Resist.	1,936	3
BMC Infect Dis.	1,898	3
Epidemiol Infect.	1,809	4
Int J Hyg Envir Heal.	1,733	4
HIV Clin Trials.	1,704	4
Infect Dis Clin N Am.	1,642	4
Scand J Infect Dis.	1,560	4
Enferm Infec Microbiol Clin.	1,277	4
Int J STD AIDS.	1,274	4
Sex Trasm Infect.	0,766	4
SEX Trasm Dis.	0,761	4
Curr HIV Res.	0,628	4
Med Maladies Infect.	0,267	4
Infect Med.	0,180	4
Lep Rev.	0,130	4
Jpn J Infect Dis.	0,054	4

Metodología para el estudio de la producción científica española en enfermedades infecciosas

Mediante la base de datos Web of Science (WOS) (*Science Citation Index Expanded*) de la ISI Web of Knowledge³⁶ se han seleccionado los documentos de autores de España, otros países de la UE de los 27 (UE-27) más Islandia, Noruega y Suiza, además de EE. UU., Canadá, Australia y Japón como comparadores. Las 47 revistas incluidas en la categoría ID del *JCR* en 2006 se han agrupado en cuartiles (tabla 3). El primer cuartil lo engloban las 11 primeras revistas con mayor factor de impacto; el segundo, las revistas de la posición 12 a la 22,; el tercero, del 23 al 34, y el cuarto, las últimas.

De todos los documentos incluidos en la base de datos, se analizaron únicamente los considerados “articles” o “review” en el apartado de búsqueda “document type”. Se excluyeron los documentos “letter”, “editorial material”, “correction”, “news item”, “meeting abstract” y “biographical item”. La base de datos WOS recoge la afiliación todas las

instituciones firmantes, no sólo del primer firmante como sucede con la base de datos MEDLINE, por lo que la suma de todos los países puede exceder al número total de documentos.

Los indicadores de producción (número de documentos) se han ponderado por el producto interior bruto (PIB) y por el número de habitantes. Los datos se obtuvieron de las estadísticas del World Development Indicators (World Bank) del año 2006³⁷. La repercusión del documento se ha analizado con el factor impacto esperado total de los documentos (factor de impacto esperado de la revista de año 2006 multiplicado por el número de documentos en la revista durante los años 2002 al 2007) y el factor de impacto medio (FIM) (cociente del factor de impacto esperado total y del número de artículos).

Situación de la producción científica española en el contexto de la Unión Europea

Durante el período de estudio se han recuperado 67.799 documentos, de los que 46.149 fueron “articles” y “review”. De los 46.149 analizados, 24.064 (52,1%) fueron de la UE-27. Los países de la UE de los 15 firmaron la mayoría de los documentos (n = 23.239; 96,6%) y el resto de países incluidos tan sólo 825 documentos (3,4%). Los autores de instituciones españolas han contribuido con 2.502 documentos, lo que representa el 10,4% de la producción de la UE-27 y el 5,4% de la producción mundial en esta disciplina. En el trabajo previo donde se analiza la producción científica de los años 1991-2001, se observó un aumento del número de documentos a largo de los años hasta situarse en el 9,4% de la producción de la UE³⁵. En el período 2002-2007, España ocupaba la cuarta posición de los países dentro de la UE-27, tras Reino Unido, Francia y Alemania. Esta posición mejora la situación respecto a la producción de los años 1991-2001, donde figuraba en sexta posición³⁵.

En la tabla 4 puede observarse el número documentos por país, en valor absoluto y tras ajustar por parámetros económicos y poblacionales. Tras ponderar por parámetros económicos, España descendió a la décima posición. Los países con menor PIB, al ser generalmente más pequeños, suelen mejorar su posición. En este caso, los primeros países de la UE-27 fueron Malta, Estonia y Suecia. Salvo el Reino Unido, los principales productores en número absolutos (Francia, Alemania e Italia) empeoraron su situación respecto a España. Además, España se situaba discretamente mejor que Australia, Canadá y EE. UU.

Por parámetros poblacionales, los primeros países son los intermedios de menor población, como Dinamarca, Suecia y Holanda. España descendió a la octava posición. Igual que tras la ponderación económica, salvo el Reino Unido, los principales países productores en número absoluto perdieron más posiciones. El número de documentos ponderados por población de España fue similar al de Canadá y Estados Unidos. Tras la ponderación económica como poblacional, el número de documentos de España está por encima de la media de documentos ajustados de todos los países de la UE-27.

Situación de la repercusión de los documentos científicos españoles

En la tabla 5 se recogen el factor de impacto total esperado y el FIM de los países de la UE-27. El factor de

TABLA 4. Producción científica absoluta y ponderada en las revistas de la categoría "Infectious diseases" del *Journal Citation Report* en los 27 países de la Unión Europea

País	N.º documentos (% UE-28)	País	Art./billón US \$ PIB	País	Art./millón habitantes
Reino Unido	5.934 (24,66)	Malta	4,13	Dinamarca	140,82
Francia	3.765 (15,65)	Estonia	3,47	Suecia	124,24
Alemania	2.595 (10,78)	Suecia	2,91	Holanda	106,33
España	2.502 (10,40)	Dinamarca	2,80	Reino Unido	97,64
Italia	2.082 (8,65)	Holanda	2,68	Finlandia	90,87
Holanda	1.762 (7,32)	Reino Unido	2,53	Bélgica	85,54
Suecia	1.122 (4,66)	Grecia	2,29	Luxemburgo	85,38
Bélgica	889 (3,69)	Finlandia	2,27	España	61,86
Dinamarca	770 (3,20)	Bélgica	2,27	Francia	59,09
Grecia	561 (2,33)	España	2,04	Malta	57,23
Finlandia	476 (1,98)	Eslovenia	1,90	Grecia	52,40
Austria	333 (1,38)	Francia	1,69	Irlanda	50,62
Polonia	254 (1,06)	Lituania	1,61	Estonia	43,32
Irlanda	208 (0,86)	Letonia	1,49	Austria	40,61
Portugal	199 (0,83)	Bulgaria	1,37	Italia	35,81
Hungría	116 (0,48)	Italia	1,13	Eslovenia	35,34
República Checa	110 (0,46)	Portugal	1,03	Alemania	31,49
Eslovenia	71 (0,30)	Austria	1,03	Portugal	18,70
Estonia	57 (0,24)	Hungría	1,03	Chipre	15,22
Lituania	48 (0,20)	Luxemburgo	0,99	Lituania	13,42
Eslovaquia	46 (0,19)	Irlanda	0,93	Letonia	13,28
Bulgaria	43 (0,18)	Alemania	0,89	Hungría	11,65
Luxemburgo	41 (0,17)	Eslovaquia	0,84	República Checa	10,75
Letonia	30 (0,12)	Chipre	0,78	Eslovaquia	8,44
Malta	23 (0,10)	República Checa	0,78	Polonia	6,59
Rumanía	15 (0,06)	Polonia	0,75	Bulgaria	5,87
Chipre	12 (0,05)	Rumanía	0,12	Rumanía	0,67
UE-15	23.239	UE-15	1,72	UE-15	60,15
UE-25	24.006	UE-25	1,68	UE-25	52,09
UE-27	24.064	UE-27	1,67	UE-27	49,07
EE. UU.	18.992	Suiza	3,44	Suiza	176,32
Canadá	1.975	Islandia	2,08	Islandia	113,57
Japón	1.777	Australia	2,01	Noruega	87,08
Australia	1.547	Canadá	1,58	Australia	76,11
Suiza	1.308	USA	1,44	USA	63,43
Noruega	401	Noruega	1,29	Canadá	62,47
Islandia	33	Japón	0,41	Japón	13,91

Art. billón US \$ PIB: artículos por billón de dólares de producto interior bruto del año 2006; Art./millón habitantes: artículos por millón de habitantes del año 2006; UE: Unión Europea.

impacto total esperado de los documentos de España es de 7.421, lo que representa el 37,7% del país con mayor factor de impacto total (Reino Unido) y el 9,3% del factor de impacto total de la UE-27, y se sitúa en la cuarta posición. El factor de impacto total esperado de los documentos corresponde más a un indicador de cantidad y es probablemente poco informativo; tiende a ser más elevado para los países más productivos, sin que ello esté indicando necesariamente la "visibilidad" de las publicaciones³⁵. En cambio, el FIM esperado es el indicador más apropiado para estudiar la "visibilidad internacional". El FIM de los documentos españoles fue de 2,966, inferior al de la UE-27 (3,313). Este factor de impacto correspondería a una revista situada en el segundo cuartil de la categoría (tabla 3).

Revistas de la categoría ID del JCR empleadas por los autores españoles

Las revistas que recopilaban más documentos fueron *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* (n = 414), seguida de *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (n = 225), *Clinical Microbiology and Infection* (n = 181), *AIDS* (n = 150) y *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* (n = 133). Ochocientos noventa y ocho (35,9%) documentos de España estaban re-

cogidos en las revistas del primer cuartil de la clasificación ID del JCR del año 2006, 674 (26,9%) en el segundo cuartil, 342 (13,7%) en el tercer cuartil y 588 (23,5%) en el último.

En la tabla 6 puede observarse la distribución de las revistas empleadas por los autores españoles y según la posición que ocupa dentro de la UE-27. En 3 revistas España fue el primer país productor de documentos, por delante de EE. UU.: *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* (n = 91,6%), *Clinical Microbiology and Infection* (15,2%) y *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* (15,0%). En 3 revistas fue el segundo país productor de documentos, después de EE. UU., *AIDS Resereach Human Retrovirology* (9,1%), *AIDS Review* (24,4%) y *HIV Clinical Trials* (19,4%). En 4 revistas fue el tercer país productor, en la revista *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* fue el primer país productor de la UE por detrás de EE. UU. y Brasil, en las revistas *International Journal of Antimicrobial Agents* y *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* fue el segundo país de la UE, después de Reino Unido, y en la revista *Microbial Drug Resistance* fue el segundo productor europeo tras Italia.

De las 7 revistas en la que España es el primer país productor europeo, cuatro son revistas incluidas en la ca-

TABLA 5. Factor de impacto esperado total y medio (FIM) de los documentos publicados en las revistas de la categoría "Infectious diseases" del *Journal Citation Report* de España y del resto de los países de la Unión Europea

País	Factor esperado de impacto total	País	FIM
Reino Unido	19.681	Holanda	3,564
Francia	1.3197	Francia	3,505
Alemania	8,695	Bélgica	3,502
España	7.421	Irlanda	3,419
Italia	7.078	Italia	3,400
Holanda	6.279	Luxemburgo	3,374
Suecia	3.418	Alemania	3,351
Bélgica	3.114	Austria	3,340
Dinamarca	2.486	Reino Unido	3,317
Grecia	1.658	Dinamarca	3,228
Finlandia	1.519	Finlandia	3,192
Austria	1.112	República Checa	3,186
Polonia	793	Portugal	3,180
Irlanda	711	Polonia	3,121
Portugal	633	Suecia	3,047
República Checa	350	Hungría	3,020
Hungría	350	Eslovaquia	3,018
Eslovenia	192	España	2,966
Estonia	142	Grecia	2,956
Eslovaquia	139	Rumanía	2,835
Luxemburgo	138	Lituania	2,810
Lituania	135	Bulgaria	2,740
Bulgaria	118	Letonia	2,723
Letonia	82	Eslovenia	2,708
Malta	57	Malta	2,496
Rumanía	43	Estonia	2,488
UE-15	77.302	UE-15	3,326
UE-25	79.568	UE-25	3,315
UE-28	79.729	UE-28	3,313
EE. UU.	71.520	EE. UU.	3,766
Canadá	7.274	Suiza	3,755
Australia	5.364	Canadá	3,683
Suiza	4.911	Islandia	3,511
Japón	4.670	Australia	3,467
Noruega	1.156	Noruega	2,882
Islandia	116	Japón	2,628

UE: Unión Europea.

tegoría "Microbiology" del *JCR*³⁵, lo que apunta a una participación tanto de infectólogos como de microbiólogos. Cabe destacar entre estas revistas las tres dedicadas a la infección por el VIH y el sida.

Limitaciones del estudio de la producción científica

Este estudio tiene la limitación de haber recuperado y analizado únicamente la información de las revistas incluidas en el *JCR*. Esto supone una mayor participación de revistas de lengua inglesa, publicadas principalmente en EE. UU. y el Reino Unido. En cambio, el resto de los países de la UE, además de publicar los resultados de la investigación en las revistas de lengua inglesa, también lo hacen en revistas publicadas en su propio idioma. Otro aspecto que se debe tener en cuenta es el de las revistas seleccionadas en enfermedades infecciosas; se ha empleado para ello la categoría ID del *JCR* y puede que esta clasificación no dé una visión real de las publicaciones en la materia. Así, por ejemplo, en la categoría ID están incluidas revistas no implicadas directamente con las enfermedades infecciosas, en cambio no figuran otras revis-

tas que, aunque más microbiológicas, recogen trabajos con un perfil más clínico. Según la estrategia empleada, tampoco se han recuperado los documentos publicados en revistas de otra categoría como la de medicina interna, donde están incluidas algunas revistas prestigiosas con un elevado factor de impacto.

Agradecimientos

A los Dres. Cristina García de la María, Yolanda Armero, Francesc Marco, Narcís Saubi y Joan Joseph Munne (Hospital Clínic-IDIBAPS, Universidad de Barcelona, Barcelona), María del Carmen Cabellos (Hospital Universitario de Bellvitge-IDIBELL, Universidad de Barcelona, Barcelona), Cristina Pichardo (Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla) y Evelyn Guirado y Pere-Joan Cardona (Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona) por su inestimable ayuda en la elaboración del apartado de los modelos experimentales del manuscrito.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Varmus H. Retroviruses. *Science*. 1998;240:1427-35.
- Gallo RC. History of the discoveries of the first human retroviruses: HTLV-1 and HTLV-2. *Oncogene*. 2005;24:5926-30.
- Centers for Disease Control and Prevention. *Pneumocystis pneumoniae*-Los Angeles. *Morbidity Mortality Weekly Report*. 1981;30:250-2.
- Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*. 1983;220:868-71.
- Silberner J. AIDS blood screen approved. *Sci News*. 1985;127:48.
- Wain-Hobson S, Sonigo P, Danos O, Cole S, Alizon M. Nucleotide sequence of the AIDS virus, LAV. *Cell*. 1985;40:9-17.
- Pomerantz R, Horn D. Twenty years of therapy for HIV-1 infection. *Nat Med*. 2003;9:867-73.
- Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group*. *N Engl J Med*. 1994;331:1173-80.
- Mellors JW, Muñoz A, Giorgi JV, Margolick JB, Tassoni CJ, Gupta P, et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med*. 1997;126:946-54.
- Wei X, Ghosh SK, Taylor ME, Johnson VA, Emami EA, Deutsch P, et al. Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Nature*. 1995;373:117-22.
- Feng Y, Broder CC, Kennedy PE, Berger EA. HIV-1 entry cofactor: functional cDNA cloning of a seven-transmembrane, G protein-coupled receptor. *Science*. 1996;272:872-7.
- Dragic T, Litwin V, Allaway GP, Martin SR, Huang Y, Nagashima KA, et al. HIV-1 entry into CD4+ cells is mediated by the chemokine receptor CC-CKR-5. *Nature*. 1996;381:667-73.
- Caro-Murillo AM, Castilla J, Pérez-Hoyos S, Miró JM, Podzamczak D, Rubio R, et al. Spanish cohort of naive HIV-infected patients (CoRIS): rationale, organization and initial results. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007;25:23-31.
- Zak O, Sande M, editors. *Handbook of animal models of infection*. London: Academic Press; 1999.
- García de la María, Marco F, Miro JM, and the Hospital Clinic Experimental Endocarditis Study Group. Modelling systems in bacterial disease: What do they tell us? *Eur Infect Dis*. 2008;2:2-5.
- Mainardi JL, Gutmann L, Acar J, Goldstein F. Synergistic effect of amoxicillin and cefotaxime against *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob Agent Chemother*. 1995;39:1984-7.
- Gavaldà J, Torres C, Tenorio C, López P, Zaragoza M, Capdevila JA, et al. Efficacy of ampicillin plus ceftriaxone in treatment of experimental endocarditis due to *Enterococcus faecalis* strains highly resistant to aminoglycosides. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999;43:639-46.

TABLA 6. Posición de España en las revistas incluidas en la categoría "Infectious diseases" del Journal Citation Reports

Posición	Revista	N.º documentos	N.º documentos total	%
1.º	Clin Microbiol Infec.	181	1.187	15,2
1.º	Enferm Infecc Microbiol Clin.	414	452	91,6
1.º	Eur J Clin Microbiol Infect Dis.	133	889	15,0
2.º	AIDS Res Human Retrov.	92	1.012	9,1
2.º	AIDS Rev.	21	86	24,4
2.º	HIV Clin Trials.	38	196	19,4
3.º	Diagn Microbiol Infec Dis.	72	1.016	7,1
3.º	Int J Antimicrob Agent.	97	1.179	8,2
3.º	J Antimicrob Chemother.	225	2.337	9,6
3.º	Microb Drug Resit.	26	315	8,2
4.º	J Infection.	37	728	5,1
5.º	AIDS.	150	2.205	6,8
5.º	Antivir Ther.	85	622	13,7
5.º	Clin Infect Dis.	139	3.156	4,4
5.º	Curr Opin Infect Dis.	14	392	3,6
5.º	Infect Dis Clin N Am.	7	314	1,0
6.º	HIV Med.	23	293	7,8
6.º	J Viral Hepatitis.	43	544	7,9
6.º	JAIDS.	70	1607	3,7
6.º	Pediatr Infect Dis J.	60	1.540	3,9
7.º	AIDS Patient Care STD.	13	465	2,8
8.º	Clin Diagn Lab Immun.	34	865	3,9
8.º	Infect Control Hosp Epidemiol.	37	1.099	3,4
9.º	Infect Med.	2	342	0,6
9.º	J Hosp Infect.	36	955	3,8
10.º	Curr HIV Res.	4	207	1,9
10.º	Int J Tuberc Lung Dis.	53	1.241	4,3
10.º	Scand J Infect Dis.	43	1.045	4,1
11.º	Epidemiol Infecc.	32	899	3,6
12.º	Clin Vaccine Immunol.	15	465	3,2
12.º	Vector-Borne Zoonot.	12	238	5,0
13.º	Int J Hyg Envir Heal.	6	416	1,4
14.º	Emerg Infect Dis.	49	1953	2,2
14.º	Int J STD AIDS.	18	1.072	1,7
14.º	J Infect Dis.	71	3.203	2,2
15.º	FEMS Immunol Med Mic.	19	839	2,3
16.º	BMC Infect Dis.	15	567	2,6
16.º	Infect Immunol.	65	5.293	1,2
17.º	Sex Transm Dis.	10	863	1,2
17.º	Sex Transm Infect.	9	731	1,2
18.º	Int J Infect Dis.	6	239	2,5
19.º	Am J Infect Control.	7	322	2,2
22.º	Med Malaies Infect.	2	856	0,2
25.º	Jpn J Infect Dis.	2	603	0,3
29.º	Lancet Infect Dis.	1	234	0,4

18. Gavaldá J, Len O, Miró JM, Muñoz P, Montejo M, Alarcón A, et al. Treatment of *Enterococcus faecalis* endocarditis with ampicillin plus ceftriaxone. *Ann Intern Med.* 2007;146:574-9.
19. Gavaldá J, Onrubia PL, Gómez MT, Gomis X, Ramírez JL, Len O, et al. Efficacy of ampicillin combined with ceftriaxone and gentamicin in the treatment of experimental endocarditis due to *Enterococcus faecalis* with no high-level resistance to aminoglycosides. *J Antimicrob Chemother.* 2003;52: 514-7.
20. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Bolger AF, Levison ME, et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation.* 2005;111:e394-434.
21. Miró JM, Gatell JM, editors. Modelos experimentales en patología infecciosa. Fundación Dr. Antonio Esteve. Barcelona: Ediciones Doyma S.L.; España; 2000.
22. Edberg S. The measurement of antibiotics in human body fluids: techniques and significance. En: Lorian V, editor. *Antibiotics in laboratory medicine.* Baltimore: William and Wilkins, Co.; 1996.
23. Gavaldá J, Cardona PJ, Almirante B, Capdevila JA, Laguarda M, Pou L, et al. Treatment of experimental endocarditis due to *Enterococcus faecalis* using once daily dosing regimen of gentamicin plus simulated profiles of ampicillin in human serum. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996; 40:173-8.
24. Miro JM, García de la Mària C, Armero Y, De Lazzari E, Soy D, Moreno A, et al. Efficacy of telavancin in the treatment of experimental endocarditis due to glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:2373-7.
25. Marco F, García de la Mària C, Armero Y, Amat E, Soy D, Moreno A, et al. Daptomycin is effective in treatment of experimental endocarditis due to methicillin-resistant and glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:2538-43.
26. Martínez-Lacasa J, Cabellos C, Martos A, Fernández A, Tubau F, Viladrich PF, et al. Experimental study of the efficacy of vancomycin, rifampicin and dexamethasone in the therapy of pneumococcal meningitis. *J Antimicrob Chemother.* 2002;49:507-13.
27. Rodríguez-Hernández MJ, Pachón J, Pichardo C, Cuberos L, Ibáñez-Martínez J, García-Curiel A, et al. Imipenem, doxycycline and amikacin in monotherapy and in combination in *Acinetobacter baumannii* experimental pneumonia. *J Antimicrob Chemother.* 2000;45:493-501.
28. Domenech A, Ribes S, Cabellos C, Domínguez MA, Montero A, Linares J, et al. A mouse peritonitis model for the study of glycopeptide efficacy in GISA infections. *Microb Drug Resist.* 2004;10:346-53.
29. Capdevila JA, Gavaldá J, Fortea J, López P, Martín MT, Gomis X, et al. Lack of antimicrobial activity of sodium heparin for treating experimental catheter-related infection due to *Staphylococcus aureus* using the antibiotic-lock technique. *Clin Microbiol Infect.* 2001;7:206-12.
30. Cardona PJ, Amat I, Gordillo S, Arcos V, Guirado E, Diaz J, et al. Immunotherapy with fragmented *Mycobacterium tuberculosis* cells increases the

- effectiveness of chemotherapy against a chronic infection in a murine model of tuberculosis. *Vaccine*. 2005;23:1393-8.
31. Gavaldà J, Martín MT, López P, Gomis X, Ramírez JL, Rodríguez D, et al. Efficacy of nebulized liposomal amphotericin B in treatment of experimental pulmonary aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:3028-30.
 32. Joseph J, Saubi N, Pezzat E, Gatell JM. Progress towards an HIV vaccine based on recombinant bacillus Calmette-Guérin: failures and challenges. *Expert Rev Vaccines*. 2006;5:827-38.
 33. Gagnon RE, Macnab AJ, Gagnon FA. A quantitative ranking of Canada's research output of original human studies for the decade 1989 to 1998. *Can Med Ass J*. 2000;162:37-40.
 34. Heffer L, Tempfer C, Kainz C. Geography of biomedical publications in the European Union, 1990-98. *Lancet*. 1999;353:1856
 35. Ramos-Rincón JM, Masía MM, Gutiérrez F. Producción científica en España en enfermedades infecciosas (1991-2001): posición en el contexto de la Unión Europea. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004;22:22-8.
 36. Institute for Scientific Information Web of Knowledge. Disponible en: www.isinet.com
 37. World Development Indicators 2006. Disponible en: <http://web.worldbank.org/WBSITE/EXTERNAL/DATASTATISTICS/0,,contentMDK:20899413~pagePK:64133150~piPK:64133175~theSitePK:239419,00.htmls>