

OBSERVACIONES SOBRE EL USO DE ANTIBIOTICOS EN NIÑOS
CON DIARREA INFECTADOS CON DIFERENTES TIPOS
DE SHIGELLA, SALMONELLA Y ESCHERICHIA
COLI ENTEROPATOGENA*

DR. MANUEL RAMOS ALVAREZ**

Las enfermedades diarréicas continúan siendo en nuestro medio una de las principales causas de mortalidad infantil. Debido a su alta morbilidad la diarrea constituye uno de los problemas clínicos más comunes que confrontan tanto los médicos privados como las instituciones hospitalarias.

El tratamiento de las diarreas comprende 2 grandes capítulos:

1. La administración de agua y electrolitos, con el objeto de reponer las pérdidas anormales de estos elementos a que conduce la diarrea así como la fiebre y vómito frecuentemente asociados con ella.

2. La administración de sulfonamidas y antibióticos que eliminan los agentes infecciosos responsables.

La restitución de agua y electrolitos es aceptada de una manera universal como la base del manejo de estos enfermos, y constituye en muchos de ellos la única terapéutica racional de estos trastornos. El empleo de antibióticos y de las sulfonamidas ha originado, por otra parte, opiniones muy contradictorias respecto a su utilidad. Creemos que gran parte de la confusión se debe a las condiciones tan variables de los pacientes en que dichas sustancias se han manejado, así como el desconocimiento de los agentes responsables en la mayoría de los casos.

Estudios recientes que hemos realizado han demostrado que la diarrea es un síntoma de procesos infecciosos agudos, que pueden ser producidos por una gran variedad de bacterias y virus enteropatógenos.¹ Al analizar el valor terapéutico

* Trabajo de ingreso a la Academia N. de Medicina realizado con la colaboración del Q.B.P. Jorge Olarte y leído por su autor en la sesión del 4 de octubre de 1961.

** Los autores de este trabajo agradecen la valiosa colaboración técnica prestada por las Sritas. Emma Galindo, Q.F.B. y Alicia Joaquín, Q.B.P. del laboratorio de Bacteriología Intestinal, así como del Dr. Leoncio Filloy por su ayuda en el estudio clínico de los enfermos.

de un antibiótico sobre las diarreas, es necesario, por consiguiente, tener un diagnóstico preciso del germen causal.

El presente trabajo tiene por objeto describir los resultados obtenidos con el uso de varios antibióticos sobre el curso de la diarrea en niños infectados con organismos del grupo *Shigella*, *Salmonella*, y varios tipos de *Escherichia Coli* enteropatógenos; relacionar la sensibilidad de dichos gérmenes a los antibióticos, determinada "in vitro", con la respuesta clínica, y finalmente presentar datos sobre la disminución de la sensibilidad de estos gérmenes a varios antibióticos, observada a través de los últimos 6 años.

MATERIALES Y MÉTODOS

El material clínico se obtuvo de la consulta externa del Hospital Infantil de México y consistió de 197 niños cuyas edades oscilaban desde el recién nacido hasta los 4 años de edad. Todos estos enfermos tenían como síntoma fundamental la diarrea. Estudios bacteriológicos realizados en los hisopos rectales de estos niños al momento de examinarlos por primera vez, revelaron los siguientes resultados: en 80 casos se aislaron organismos del grupo *Shigella*, en 39 del grupo *Salmonella* y en 78 diferentes tipos de *Escherichia Coli* enteropatógena. Los síntomas más frecuentemente asociados con la diarrea, en los 3 grupos de infecciones, fueron: fiebre en 90 a 94% de los casos, vómitos en un 65 a 75% y manifestaciones de deshidratación en un 50 a 58% de los casos, no existiendo predominio alguno de estos síntomas en ninguno de los tres grupos de gérmenes.

Los niños se dividieron para su tratamiento en 2 grandes grupos:

- a) Enfermos a los que se administró diferentes antibióticos y
- b) Enfermos que no recibieron ningún antibiótico. Este último grupo se consideró como control.

Las medidas generales de hidratación y dietética se tomaron en todos aquellos casos de los dos grupos que así lo requerían, de acuerdo con los procedimientos utilizados en el Hospital Infantil.

Antibióticos. Uso clínico. Los antibióticos utilizados fueron: Cloramfenicol por vía oral a la dosis de 75 a 100 mgs. por kilo de peso y por día, y Tetraciclina por vía oral a la dosis de 50 mgs. por kilo de peso y por día. A otro grupo de enfermos se le administró por vía oral una mezcla de Sulfadiazina-Estreptomicina, en concentración aproximada de 20 centigramos de Sulfadiazina y 20 miligramos de Estreptomicina, por kilogramo de peso y por día. Dichos antibióticos se administraron por períodos variables, pero por lo general hasta 1 ó 2 días después de haber desaparecido la diarrea.

La acción del antibiótico se consideró como útil cuando la diarrea desapareció durante las primeras 48 horas, como dudosa cuando tardó en desaparecer de 3 a 4 días y como fracasos definitivos cuando tardó en desaparecer más de 5 días después de haber iniciado el tratamiento.

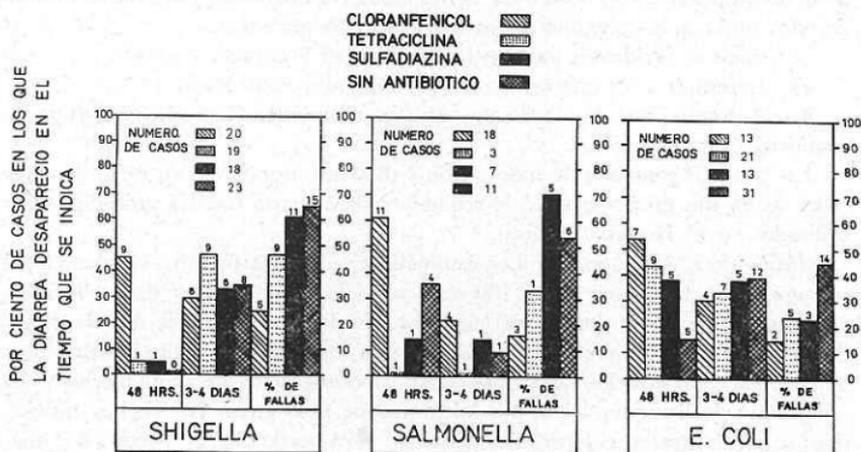
Exámenes de laboratorio. Pruebas de sensibilidad. El aislamiento e identificación de los gérmenes se llevó a cabo de acuerdo con los procedimientos habituales.²

Las pruebas de sensibilidad se realizaron siguiendo el método de dilución en placa.³ Los antibióticos utilizados en las pruebas de sensibilidad fueron soluciones frescas de Cloramfenicol, Tetraciclina, Estreptomicina y Neomicina. Las concentraciones finales de dichos antibióticos en las pruebas fueron de 50, 10, 5, 2.5, 1.25 y 0.6 microgramos por ml. Siguiendo las clasificaciones aceptadas, se consideraron resistentes aquellos gérmenes que no fueron inhibidos por una concentración máxima de 10 microgramos por ml.

RESULTADOS

La gráfica 1 muestra el efecto de varios antibióticos sobre el curso de la diarrea, en los niños infectados con los distintos tipos de enterobacterias patógenas.

EFFECTO DE VARIOS ANTIBIOTICOS SOBRE EL CURSO DE LA DIARREA EN NIÑOS INFECTADOS CON DISTINTOS TIPOS DE SHIGELLA, SALMONELLA Y ESCHERICHIA COLI ENTEROPATOGENA.



GRÁFICA 1

De los 80 casos de Shigelosis que se estudiaron, a 20 se les administró cloramfenicol, a 19 tetraciclina, a 18 la mezcla de sulfadiazina-estreptomicina y a 23 no se les dio ningún antibiótico. La selección de los enfermos fue al azar. Es evidente

el efecto benéfico del cloramfenicol, sobre todo cuando se administra durante los 2 ó 3 primeros días de evolución. De los 20 niños con *Shigella*, tratados con este antibiótico, en el 45% se observó la desaparición de la diarrea dentro de las primeras 48 horas de iniciado el tratamiento, mientras que sólo en el 5% de los 19 casos tratados con tetraciclina y de los 18 casos tratados con sulfadiazina-estreptomina, dicho síntoma desapareció en el mismo período de tiempo. Los resultados obtenidos en estos 2 últimos grupos de niños, parecen indicar que tanto la tetraciclina como la sulfadiazina-estreptomina no tuvieron ninguna acción benéfica sobre el curso de la diarrea en la Shigelosis, cuando menos en nuestra serie de enfermos, ya que la evolución de dicho síntoma en estos niños no difiere de la evolución observada en los niños a los que no se administró ningún antibiótico.

Resultados semejantes a los obtenidos en la Shigelosis, se observaron en los niños con Salmonelosis, sólo que en este grupo el número de casos tratados con tetraciclinas es muy pequeño y no permite obtener ninguna conclusión respecto a este antibiótico en particular. Es interesante señalar que el 36% de los niños infectados con salmonella a los cuales no se les administró antibióticos, se recuperó dentro de las primeras 48 horas.

En el grupo de niños infectados con diferentes tipos de *E. Coli*, nuevamente se puede observar que el cloramfenicol parece tener sobre la diarrea un efecto benéfico más marcado que el de los otros agentes quimioterapéuticos, aún cuando en este caso, a diferencia de lo que se observó en la shigelosis y probablemente en

CUADRO 1

DURACION DE LA DIARREA EN NIÑOS INFECTADOS CON DISTINTOS TIPOS DE BACTERIAS ENTEROPATOGENAS A LOS QUE NO SE ADMINISTRÓ NINGUN ANTIBIOTICO SINO UNICAMENTE MEDIDAS DE SOSTEN

<i>Enteropatógeno</i>	<i>Número de casos</i>	<i>Número de casos en los que la diarrea duró los días que se indican</i>			
		<i><48 Hrs.</i>	<i>3 a 4 días</i>	<i>5 a 7 días</i>	<i>8 días</i>
<i>Shigella</i>	23		8 35%	4 17%	11 48%
<i>Salmonella</i>	11	4 36%	1 9%	2 18%	4 36%
<i>E. Coli</i>	31	5 16%	12 39%	4 13%	10 32%

la salmonelosis, las tetraciclinas parecen tener igualmente un efecto benéfico. La ministración de sulfadiazina-estreptomicina no parece representar ninguna ventaja en relación con los enfermos que no recibieron antibiótico.

Es interesante señalar también que en cierta proporción (16%) de los niños infectados con estos coli patógenos y que no recibieron antibióticos, sino únicamente las medidas generales de sostén, la diarrea desapareció dentro de las primeras 48 horas, tal y como se vió en la salmonelosis. La duración natural de la diarrea, en ausencia de antibióticos, parece prolongarse un poco más en las shigelosis, tal y como se indica en el cuadro N° 1.

Los cuadros Núms. 2, 3, y 4, demuestran la relación que existe entre la sensibilidad observada "in vitro" de los gérmenes aislados y la respuesta clínica.

CUADRO 2

RELACION ENTRE LAS PRUEBAS DE SENSIBILIDAD DEL GERME AISLADO Y LA RESPUESTA CLÍNICA EN NIÑOS CON SHIGELOSIS TRATADOS CON CLORAMFENICOL Y TETRACICLINAS

Antibiótico	Sensibilidad "in vitro" del germen aislado	Número de casos	Número y por ciento de casos en los que la diarrea desapareció en el tiempo que se indica				Por ciento de fallas
			<48 Hrs.	3 a 4 días	5 a 7 días	8 días	
Cloramfenicol	Sensible	11	6-55%	3-27%	1- 9%	1- 9%	18%
	Resistente	4		1-25%		3-75%	75%
Tetraciclinas	Sensible	10	3-30%	5-50%	1-10%	1-10%	20%
	Resistente	10	0	1-10%	1-10%	8-80%	80%

Como se puede ver, existe una relación bastante estrecha entre la sensibilidad de los gérmenes y la respuesta clínica favorable. Cuando las cepas son resistentes a determinado antibiótico, la tendencia que se observa es claramente hacia la prolongación del cuadro clínico. Esta relación se demuestra en particular en el caso de las infecciones por Shigella y E. Coli patógenos. (Cuadros 2 y 4).

En los cuadros 5, 6 y 7 se puede ver cómo la administración de dosis inadecuadas de antibióticos provoca una disminución de la sensibilidad de los gérmenes aislados, sobre todo las shigellas y Coli patógenos. Aquellas Shigellas y Coli enteropatógenos aislados de hisopos rectales de niños con diarrea, que habían recibido dosis insuficientes de antibióticos, presentan una sensibilidad a dichas sustancias

CUADRO 3

RELACION ENTRE LAS PRUEBAS DE SENSIBILIDAD DEL GERMEN AISLADO Y LA RESPUESTA CLINICA EN NIÑOS CON SALMONELOSIS TRATADOS CON VARIOS ANTIBIOTICOS

Antibiótico	Sensibilidad "in vitro" del germen aislado	Número de casos	Número y por ciento de casos en los que la diarrea desapareció en el tiempo indicado.				Por ciento de fallas
			<48 Hrs.	3 a 4 días	5 a 7 días	8 días	
Cloramfenicol	Sensible	16	10-62%	4-25%		2-13%	13%
	Resistente						
Tetraciclina	Sensible	3	1	1	1		33%
	Resistente						
Estreptomicina	Sensible						
	Resistente	7	1-14%			6-86%	86%

CUADRO 4

RELACION ENTRE LAS PRUEBAS DE SENSIBILIDAD DEL GERMEN AISLADO Y LA RESPUESTA CLINICA EN NIÑOS INFECTADOS CON ESCHERICHIA COLI ENTEROPATOGENA A LOS QUE SE ADMINISTRO CLORAMFENICOL O ESTREPTOMICINA

Antibiótico	Sensibilidad "in vitro" del germen aislado	Número de casos	Número y por ciento de casos en los que la diarrea desapareció en el tiempo que se indica				Por ciento de fallas
			<48 Hrs.	3 a 4 días	5 a 7 días	8 días	
Cloramfenicol	Sensible	7	3-43%	3-43%		1-14%	
	Resistente	2				2	
Estreptomicina	Sensible	5	1-20%	4-80%			
	Resistente	5		4-80%	1-20%		

CUADRO 5

SENSIBILIDAD A VARIOS ANTIBIOTICOS DE CEPAS DE SHIGELLA AISLADAS DE LOS HISOPOS RECTALES DE DIFERENTES NIÑOS CON DIARREA LOS CUALES HABIAN RECIBIDO PEQUEÑAS CANTIDADES DE ANTIBIOTICOS Y CEPAS DE SHIGELLA AISLADAS DE NIÑOS CON DIARREA QUE NO HABIAN RECIBIDO NINGUN TRATAMIENTO ANTES DEL AISLAMIENTO DEL GERMEN

Contacto con antibióticos antes del aislamiento del germen	Número de cepas probadas	Número y por ciento de cepas resistentes a 10 mcg/ml. del antibiótico indicado			
		Cloramfenicol	Tetraciclina	Neomicina	Estreptomicina
Sí	24	8 33%	18 75%	10 42%	21 87%
No	62	11 18%	21 34%	25 40%	39 63%

CUADRO 6

SENSIBILIDAD A VARIOS ANTIBIOTICOS DE CEPAS DE SALMONELLA AISLADAS DE LOS HISOPOS RECTALES DE DIFERENTES NIÑOS CON DIARREA LOS CUALES HABIAN RECIBIDO PEQUEÑAS CANTIDADES DE ANTIBIOTICOS Y CEPAS DE SALMONELLA AISLADAS DE LOS HISOPOS RECTALES DE NIÑOS CON DIARREA QUE NO HABIAN RECIBIDO NINGUN TRATAMIENTO ANTES DEL AISLAMIENTO DEL GERMEN

Contacto con antibióticos antes del aislamiento del germen	Número de cepas probadas	Número y por ciento de cepas resistentes a 10 mcg/ml. del antibiótico indicado			
		Cloramfenicol	Tetraciclina	Neomicina	Estreptomicina
Sí	12	0	0	12 100%	12 100%
No	37	1 3%	1 3%	33 89%	37 100%

mucho menor de la que se observa en Shigellas y Colis enteropatógenos aislados en condiciones semejantes, pero de niños que no habían recibido ningún antibiótico. Este fenómeno no parece ser selectivo; es decir, la disminución de la sensibilidad se observa no sólo para el antibiótico administrado previamente, sino también para otros complementos distintos.

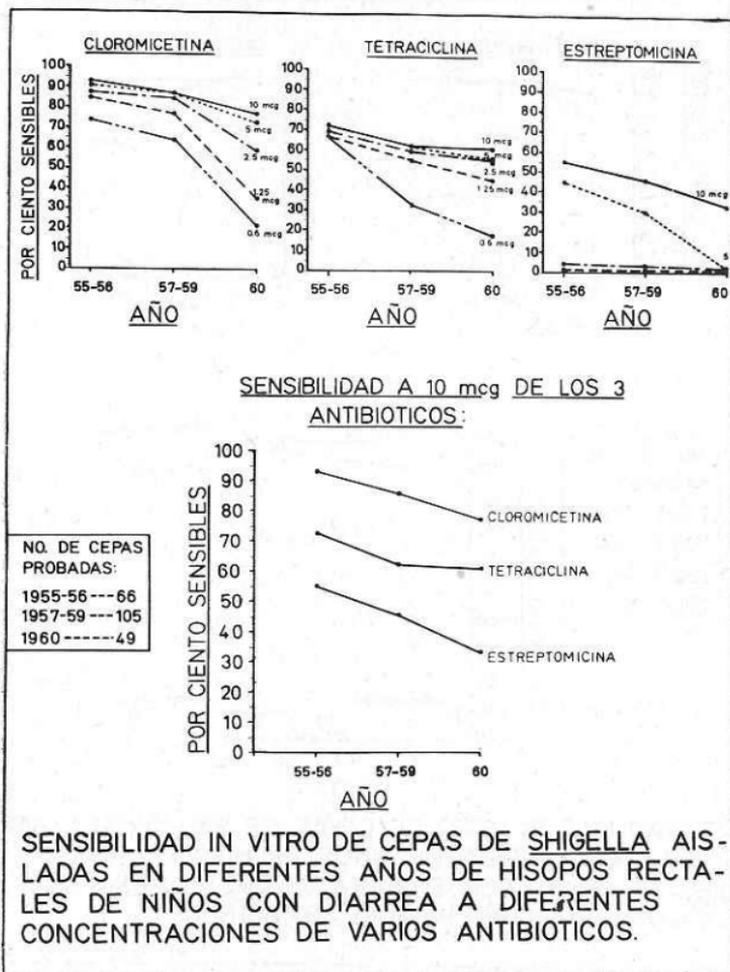
La gráfica N° 2, demuestra que diferentes tipos de Escherichia Coli enteropatógenos poseen distinta sensibilidad a diferentes antibióticos. El tipo 0.11 B₄, que

CUADRO 8

SENSIBILIDAD "IN VITRO" A DISTINTAS CONCENTRACIONES DE VARIOS ANTIBIÓTICOS DE CEPAS DE SHIGELLA, SALMONELLA Y ESCHERICHIA COLI PATOGENAS AISLADAS EN 1960 DE HISOPOS RECTALES DE NIÑOS CON DIARREA

Bacteria	Número de cepas probadas	Antibiótico	Por ciento de cepas susceptibles a las concentraciones de antibiótico						Por ciento de cepas resistentes
			0.6	1.25	2.5	5	10		
Shigella	44	Cloramfenicol	25	14	20	15	7	20	
		Tetraciclina	18	27	9	2	2	41	
		Neomicina				7	66	27	
Salmonella	51	Cloramfenicol			10	57	30	3	
		Tetraciclina		4	35	58		3	
		Neomicina				2	7	91	
E. Coli	6+	Cloramfenicol			8	39	30	23	
		Tetraciclina		26	47			27	
		Neomicina				5	22	73	

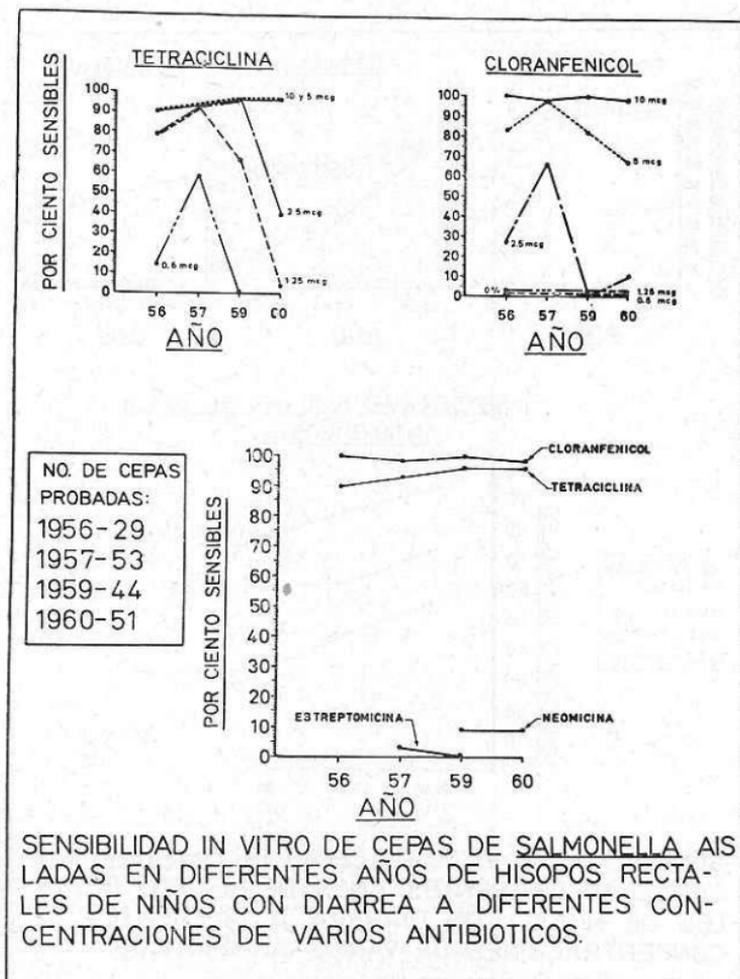
es más comúnmente aislado tanto de brotes como de casos esporádicos de diarrea, es el más susceptible al mayor número de antibióticos. Es interesante señalar



GRÁFICA 3

lar que el serotipo 0.119, es el menos sensible a los antibióticos. La sensibilidad a la neomicina de los Colis enteropatógenos aislados por nosotros es sumamente

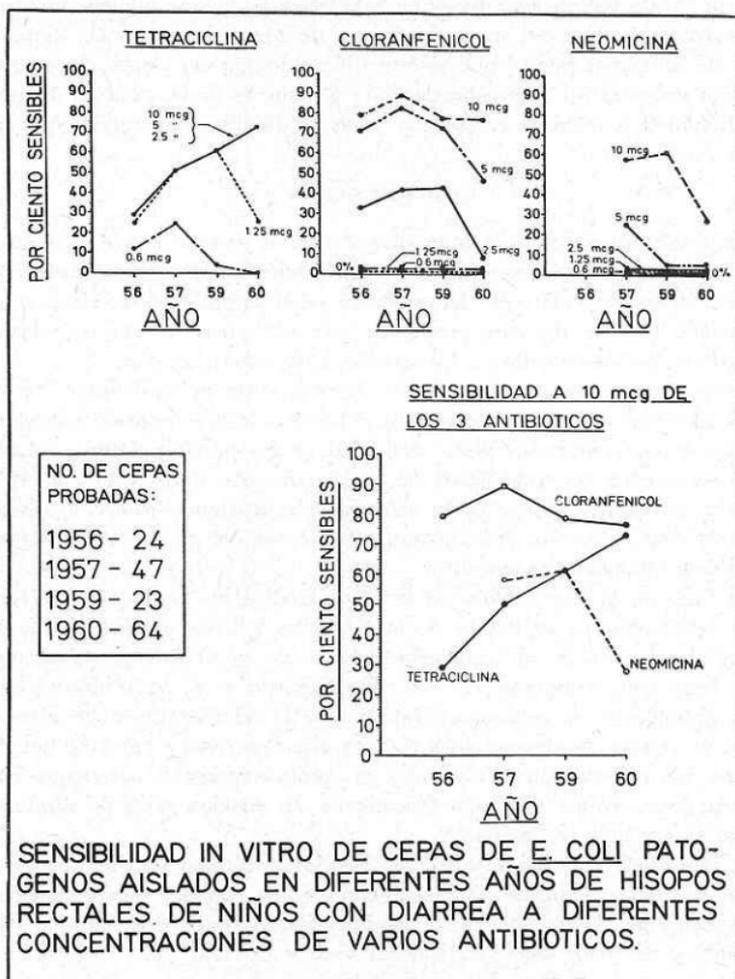
limitada. Sólomente el 30% de 57 cepas probadas fue sensible a este anti-biótico.



GRÁFICA 4

En el cuadro 8 se puede ver la sensibilidad de cepas de Shigella, Salmonella y Escherichia Coli enteropatógena, aislada de los hisopos rectales de niños con diarrea, al cloranfenicol, tetraciclina y neomicina. Los 3 grupos de

gérmenes poseen una sensibilidad mayor al cloramfenicol que a los otros dos antibióticos.



GRÁFICA 5

Las gráficas 3, 4 y 5 demuestran como la sensibilidad de Shigellas, Salmonellas y Escherichia Coli enteropatógena, a diferentes antibióticos, ha ido disminuyendo en los últimos 6 años.

Este fenómeno probablemente ha sido influenciado por el uso indiscriminado de antibióticos en nuestro medio. La disminución de esta sensibilidad, como se puede ver en las curvas, ha sido gradual, lo que pudiera indicar que dichos cambios obedecen a un fenómeno de mutación más que a un fenómeno de selección, puesto que si éste último jugara un papel importante, se esperaría encontrar el fenómeno del todo a nada, es decir, cambios de máxima susceptibilidad a máxima resistencia, y no la disminución gradual que se observa.

CONCLUSIONES

Los resultados que se presentan en este análisis parecen indicar que en nuestro medio junto con las medidas de rehidratación y de dietética indispensable en cada caso particular, el cloramfenicol es el antibiótico de elección en el tratamiento de las diarreas producido por cualquiera de los gérmenes del grupo *Shigella*, *Salmonella*, y *Escherichia Coli* enteropatógena.

Aparentemente existe una relación estrecha entre la sensibilidad "in vitro" de los gérmenes aislados, y la respuesta clínica a la administración de aquellos antibióticos que mostraron mejor actividad en las pruebas. Desgraciadamente, como las pruebas de sensibilidad no pueden llevarse a cabo de manera rutinaria en la práctica diaria, es de aconsejarse que cuando menos se realiza en los casos más severos y prolongados, ya que son de una gran ayuda en la selección de la terapéutica específica.

En vista de la disminución de la sensibilidad a los antibióticos de los gérmenes estudiados, en particular de las *Shigellas* y *Colis* patógenos, que se ha venido observando en el transcurso del tiempo, y al posible papel que en dicho fenómeno representa el uso indiscriminado y a dosis insuficientes de dichos antibióticos, es necesario enfatizar que la administración de estas sustancias se reserve fundamentalmente para aquellos casos severos en los cuales se tenga una información precisa sobre el agente responsable del cuadro clínico, aconsejándose medidas de sostén únicamente, en aquellos casos no severos y en los que la etiología se desconoce.

Es importante señalar, finalmente, que los resultados que se presentan en este análisis deben aplicarse a cuadros clínicos con etiología determinada, como son la *Shigelosis*, la *Salmonelosis* y las infecciones por *Escherichia Coli* enteropatógena, y no a los casos de etiología viral o desconocida.

REFERENCIAS

1. Ramos-Alvarez, M., y Olarte, J.: *Viral and Bacteriological Studies of Infection Diarrhea*. (Estudio por publicarse).
2. Edwards, R. P., y Ewing, H. W.: *Identification of Enterobacterial*. Minneapolis, Burgess Publishing Co., 1956.
3. Jackson, G. G., y Finland, M.: *Comparison of Methods for determining sensitivity of bacteria to antibiotics in vitro*. A. M. A. Arch Int. Med., 88: 446-460. 1951.

COMENTARIO AL TRABAJO DE INGRESO DEL DR. MANUEL RAMOS
ALVAREZ INTITULADO "OBSERVACIONES SOBRE EL USO
DE ANTIBIÓTICOS EN LAS DIARREAS INFANTILES"

DR. GERARDO VARELA

Todo el mundo está de acuerdo en que uno de los hechos más importantes en la historia de la Medicina ha sido el uso de los antibióticos, los cuales cambiaron la significación de muchas enfermedades infecciosas y han penetrado en otras ciencias modificando conceptos y técnicas. Dos premios Nobel han sido otorgados a descubridores de antibióticos, y, a pesar de la copiosa literatura médica que existe al respecto, queda mucho por saber en relación con sus propiedades.

El trabajo del Dr. Manuel Ramos Alvarez demuestra que en las diarreas causadas por shigelas el cloramfenicol logra la recuperación más rápida, entre los investigadores que han estudiado esta droga hay datos contradictorios y de difícil evaluación. No le dieron resultado ni la tetraciclina ni la estreptomycinina.

En las diarreas por salmonelas en que empleó la estreptomycinina parece que se prolonga el proceso diarreico; ya se ha señalado que esto quizá se debe a que este antibiótico reduce la flora intestinal normal que puede tener acción protectora, sin que este antibiótico afecte a la salmonela.

Con los antibióticos que utilizó no pudo ver efecto benéfico en los casos de *Escherichia coli* enteropatógena; es sabido que la neomicina constituye el mejor tratamiento para estos colis, especialmente el O₁₁₁-B₄ que es el más común.

Como se ha mencionado, todos estos niños fueron rehidratados y alimentados adecuadamente en el Hospital Infantil, de tal suerte que estos factores no son de tomarse en cuenta para los resultados de la investigación de que se trata.

La sensibilidad *in vitro* de las shigelas estudiadas muestra ciertas relaciones entre las cepas sensibles por esta técnica y la recuperación de los niños afectados por ella, pero existe el problema de que hay cepas resistentes *in vitro* y los niños se mejoran, y otros lo hacen espontáneamente.

* Leído en la sesión del 4 de octubre de 1961.

En el caso de las salmonelas aisladas en las diarreas vemos que casi todas son sensibles *in vitro*, pero esto no concuerda con los resultados en el tratamiento. Fuera del coli O₁₁₁-B₄, los tipos raros de coli enteropatógeno son resistentes *in vitro* a los antibióticos, hecho que tiene interés para los brotes de estos microorganismos que aparecen en los hospitales.

En otro aspecto, el trabajo del Dr. Ramos Alvarez demuestra que las shigelas son más sensibles *in vitro* a concentraciones más bajas de antibióticos que las empleadas habitualmente para este tipo de pruebas.

Vale la pena hacer énfasis en que el uso indiscriminado de antibióticos perjudica la aplicación posterior de un tratamiento adecuado, como se pudo comprobar con los niños que llegaron al Hospital Infantil después de haber recibido antibióticos ya que se encontró en esos niños que sus microorganismos habían desarrollado resistencia. Podemos apreciar que en los países donde se usan antibióticos en gran escala, las bacterias van haciéndose resistentes y adquiriendo esta cualidad en forma lenta y progresiva, tal como se observa en el trabajo de Ramos Alvarez, cosa que hace pensar, naturalmente, en un fenómeno de adaptación. Esto puede ser debido a las variaciones del fenotipo de las bacterias primeramente susceptibles.

Tuve la fortuna de conocer al Dr. Manuel Ramos Alvarez cuando se iniciaba en sus estudios de laboratorio, y su paso por el Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales, por los Laboratorios del Servicio de Salubridad de los Estados Unidos (CDC), por la Universidad de Yale, su larga estancia con el doctor Sabin, y actualmente su actuación en el Hospital Infantil; éstas son las etapas de su excelente preparación científica.

Es para mí, por consiguiente, muy satisfactorio comentar, aunque sea brevemente, el trabajo que nos presenta para su ingreso a esta Academia, y aprovecho la oportunidad para mencionar algunas de sus importantes aportaciones científicas: al estar buscando en las heces humanas virus atenuados de poliomiélitis para ser usados como vacuna, se dio cuenta por primera vez de la existencia de virus citopatógenicos (llamados ECHO), los cuales han sido motivo de muchas contribuciones a la patología; encontró, en colaboración con Sabin, la interferencia que producen los virus entéricos en la inmunización mediante la vacuna oral de la poliomiélitis; introdujo el uso del riñón humano recogido en autopsias, lo que ha sido una ayuda valiosa para los laboratorios en el cultivo de virus, ya que sustituye con ventaja al riñón del mono; actualmente estudia el intrincado problema de la sinergia de los virus intestinales con las bacterias enteropatógenas, habiendo sido quien demostró por primera vez el papel de estos virus.

Deseo finalizar este comentario repitiendo unas frases del Dr. Albert Sabin, bien conocido por sus aportaciones básicas en la medicina: *No he tenido ningún colaborador tan intensamente dedicado al trabajo como Ramos Alvarez.*