

El desafío de las enfermedades emergentes y reemergentes

Dres. Mercedes Weissenbacher¹, Roberto Salvatella², María Hortal³

Resumen

En los albores del siglo XXI, las enfermedades emergentes o reemergentes plantean un serio desafío para su control.

Las enfermedades emergentes son enfermedades infecciosas con incidencia en aumento en las últimas dos décadas. Se identifican con diversas etiologías: priónica, viral, bacteriana, micótica o parasitaria; en diferentes poblaciones de riesgo, con diferentes vías de transmisión, historia natural y eco-epidemiología. Como reemergentes, figuran aquellas afecciones infecciosas conocidas que reaparecen después de una disminución significativa de su incidencia.

Para controlar estos preocupantes fenómenos, se debe interpretar a estas dolencias infecciosas dentro de una ecología tanto global como local con carácter dinámico, pues están moduladas por cambios tecnológicos, sociales, económicos, ambientales y demográficos, a lo que se suma el potencial de cambio y capacidad de adaptación de los microorganismos. El desafío requiere una estrategia integrada, que contemple el fortalecimiento de la vigilancia epidemiológica y del laboratorio, con alto nivel científico, así como la construcción de infraestructura internacional y local capaz de responder con soluciones adecuadas y oportunas. Es imprescindible el desarrollo de estrategias de prevención y control de las enfermedades emergentes, por medio de intervenciones eficaces basadas en investigaciones prácticas y realistas.

El objetivo de esta revisión no exhaustiva sobre el tema es encarar las generalidades de estas infecciones, profundizando en algunos ejemplos seleccionados

Palabras clave: *Control de enfermedades transmisibles
Brotos de enfermedades-prevención y control
Paludismo
Cólera
Tuberculosis
Hantavirus
Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
Dengue
Criptococosis
Criptosporidiasis*

1. Asesora Interpaís para el Cono Sur en SIDA. Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA).

2. Consultor de OPS/OMS. Profesor Adjunto del Departamento de Laboratorio Clínico, Facultad de Medicina. Universidad de la República.

3. Jefe de la Unidad de Microbiología de la División de Laboratorios de Salud Pública, Ministerio de Salud Pública. Profesor del Programa de Desarrollo de las Ciencias Básicas. PNUD/Universidad de la República.

Correspondencia: Dra. Mercedes Weissenbacher. Avda. Brasil 2697, 2do. piso. CP 11800. Montevideo, Uruguay.

Presentado 10/9/1997

Aceptado 17/10/1997

Introducción

Aún en los albores del siglo XXI, las enfermedades infecciosas persisten como una de las principales causas de morbimortalidad en muchas áreas del planeta⁽¹⁾. A pesar de los espectaculares progresos tecnológicos logrados por el hombre, esas patologías están aumentando tanto en los países industrializados como en los en desarrollo, pero con más intensidad en los últimos.

En las últimas décadas han aparecido nuevas enferme-

Tabla 1. Enfermedades emergentes y reemergentes, agrupadas según agente etiológico *

Virales	Bacterianas	Parasitarias	Micóticas
Arenavirrosis **	Cólera	Blastocistosis	Aspergilosis
Dengue	Cólera (0139)	criptosporidiasis	Candidiasis
EEB/CJ ***	Difteria	Ciclosporiasis	Criptococosis
Fiebre amarilla	Enfermedad de Lyme	Isosporiasis	Feohifomicosis
Fiebre del valle del rift	Enfermedades por	Leishmaniasis	Hialohifomicosis
Fiebre Ebola	resistencia antibiótica	Microsporidiasis	Histoplasmosis
Hantavirrosis	Fascitis necrotizante	Paludismo resistente	Pneumocistosis
Hepatitis C	Legionelosis	Pediculosis	Zigomicosis
Rotavirrosis	Peste	Sarna	
Sida	Síndrome urémico hemolítico	Toxoplasmosis	
	Tuberculosis		

* Listado no exhaustivo. ** Virus Junín, Guanarito, Sabiá, Machupo, Lassa. *** Encefalopatía esponjiforme bovina/Creutzfeldt Jacob.

dades infecciosas, hoy calificadas en términos generales como “emergentes”. La Organización Panamericana de la Salud define “enfermedad emergente” como aquella cuya incidencia en humanos ha aumentado en las últimas dos décadas y “reemergencia” como la reaparición de una enfermedad conocida, después de una disminución significativa de su incidencia.

Estas enfermedades pueden ser nuevas infecciones de aparición reciente en una población, o que se expandieron a nuevas áreas geográficas (2,3). Las enfermedades infecciosas reemergentes son aquellas ya conocidas y que reaparecieron por diversas causas, como el deterioro en los sistemas de salud, el aumento de las migraciones y la globalización del transporte, entre otros.

Ejemplos del presente y del pasado documentan la naturaleza cíclica de algunas enfermedades. Muchas enfermedades infecciosas han persistido y demostrado un notorio potencial para resurgir luego de largos períodos de estabilidad. Una rápida revisión retrospectiva permite reconocer que existe un frágil equilibrio entre el humano y los microorganismos infecciosos.

La enfermedad infecciosa debe de ser encarada como un componente más de una *ecología global y dinámica, que es modulada al influjo de cambios tecnológicos, sociales, económicos, ambientales y demográficos, a lo que se agrega el potencial de cambio y capacidad de adaptación de los microorganismos.*

Diferentes etiologías priónicas, virales, bacterianas, micóticas y parasitarias han configurado una larga lista de enfermedades emergentes previamente desconocidas, o las reemergentes, que aunque conocidas adquirieron un comportamiento inusual (tabla 1).

En los últimos años, se ha dedicado especial atención a la amenaza para la salud que representan tanto las enfermedades emergentes como las reemergentes. La magni-

tud del problema está ilustrada por la aparición de varios patógenos nuevos que ocasionan enfermedades de gran severidad como el VIH y otros retrovirus, arenavirus o hantavirus. También, viejos conocidos como la tuberculosis, la peste, el cólera, el dengue hemorrágico y la fiebre amarilla han resurgido, produciendo considerable impacto en el mundo. Mutantes de algunos microorganismos resisten a fármacos a los que eran susceptibles, inclusive presentan multiresistencia, lo que crea dificultades terapéuticas cada vez mayores (4). A veces los mutantes permanecen localizados en áreas o poblaciones limitadas, en tanto que otros tienen amplia distribución geográfica (por ejemplo *Streptococcus pneumoniae*).

La historia de los descubrimientos y de las guerras (5) proporciona ejemplos de como la penetración por el hombre en diferentes hábitats, o los movimientos masivos de personas, traen aparejadas alteraciones que contribuyen a la aparición o incremento de enfermedades infecciosas. Lederberg y Shope en 1992, señalaron algunos de los complejos factores que condicionan la emergencia de estas enfermedades (6). Los cambios demográficos registrados en la segunda mitad del presente siglo, generados en parte por los fenómenos de urbanización, han introducido cambios en los estilos de vida de los habitantes de diferentes regiones. La repercusión de cambios de hábitos (sexuales, alimenticios, de trabajo, de vivienda, etcétera) registrados en las diferentes sociedades humanas tuvieron consecuencias difíciles de dimensionar. También se han operado cambios en la estructura económica de los países. Por ejemplo, el uso de la tierra ha sido modificado por nuevas tecnologías tendientes a abaratar costos y a aumentar la producción de alimentos. Así se han invadido reductos de otras especies, poniendo al hombre en contacto con roedores o insectos vectores a veces incrementados por cambios climáticos. El aumento

de la industrialización también ha contribuido a la rotura de muchos equilibrios biológicos ancestrales.

A todos esos factores se agrega la celeridad e intensidad de intercambios de personas, animales y objetos entre diferentes países y continentes. Estas son apenas algunas de las diversas variables que han modificado el ritmo de vida del hombre y de otras especies, promoviendo con sus alteraciones la difusión de diferentes agentes infecciosos. Además los virus, bacterias, hongos y parásitos, poseen tiempos de generación muy breves, durante los cuales aparecen variantes que divergen de las propiedades más conspicuas de cada especie. Felizmente, la mayoría de esas variantes que se generan no persisten, salvo que median presiones selectivas que favorezcan su proliferación.

Musser investigó las líneas evolutivas de algunos patógenos bacterianos que en años recientes han protagonizado nuevas entidades clínicas cuya frecuencia y severidad desconcertaron a médicos y microbiólogos⁽⁷⁾. Así, la fascitis necrotizante por *Streptococcus pyogenes*⁽⁷⁾, el síndrome urémico-hemolítico asociado a *Escherichia coli* O157:H7⁽⁷⁾, y el shock tóxico ocasionado por *Staphylococcus aureus*⁽⁷⁾ son procesos en los que se reconoció el predominio de clones dotados de genes que codifican una virulencia exacerbada. De estos estudios genéticos surgió un nuevo concepto de patogenidad delimitado dentro de una especie por su línea clonal⁽⁷⁾. También se asimila a este concepto la variación temporal observada en la enfermedad meningocócica, la que a veces tiene mayor severidad y difusión⁽⁷⁾.

Comprobaciones similares se encuentran en la base de algunos fenómenos de resistencia a los antibacterianos. Por ejemplo, se demostró que en infecciones sistémicas de niños uruguayos predominaba *S.pneumoniae* serotipo 14 resistente a penicilina y cotrimoxazol, con un perfil genético característico*.

La farmacorresistencia antimicrobiana es una de las peores amenazas que plantean las enfermedades emergentes o reemergentes, en muchos casos son la causa de las mismas y se está convirtiendo en uno de los obstáculos principales para el control de las infecciones. Varias son las condiciones que propician la aparición de resistencia: entre ellas la venta de antibióticos sin receta y la automedicación frecuente; el hacinamiento y las prácticas deficientes de control de infecciones en muchos hospitales; la escasa reglamentación del uso de antibióticos dentro y fuera de los hospitales; la escasa documentación de los resultados de los ensayos clínicos de los antibióticos más nuevos; la casi inexistente vigilancia o notificación o ambos de los patrones de resistencia a los

antimicrobianos, datos esenciales para definir políticas de antibióticos y orientar los tratamientos empíricos⁽⁸⁾.

A la creciente lista de enfermedades bacterianas emergentes, sería factible agregar aquellas ya conocidas pero cuya etiología fue recientemente establecida. Con el aumento de recursos técnicos para el diagnóstico microbiológico, fue posible develar etiologías correspondientes a entidades nosológicas frecuentemente observadas. Tal es el caso de *Helicobacter pylori*⁽⁹⁾ asociado a las úlceras estomacales o el de *Rochalimaea henselae*⁽¹⁰⁾ recuperado de lesiones por arañazo de gato. En algunas ocasiones al recurso técnico se agrega lo circunstancial. Así por ejemplo, la enfermedad de los legionarios fue descrita cuando un alto número de veteranos congresistas se reunieron en un hotel cuya refrigeración fue responsable de distribuir a *Legionella pneumophyla*⁽¹¹⁾.

Aunque en el mundo ha aparecido una vasta serie de nuevas virosis, el número de éstas es relativamente reducido si se tiene en cuenta la elevadísima frecuencia de sus mutaciones. Los virus que contienen ARN se caracterizan por su heterogeneidad genética y antigénica, por lo que se les considera "quasi especies"⁽¹²⁾. Es un hecho conocido que dentro de una progenie viral se generen viriones con mutaciones puntuales que modifican diferentes propiedades, tales como la virulencia, la transmisibilidad o ambas. Los virus con genomas segmentados, como los virus gripales, tienen facilitados los intercambios génicos intra e interespecies. Evidencias recientes mostraron que esas recombinaciones también ocurren en genomas no segmentados, lo que aumenta más aún las posibilidades de diversificación⁽¹³⁾. Las técnicas moleculares han hecho posible el reconocimiento de todos estos fenómenos que ocurren en la naturaleza, al influjo de muy diversos factores, que facilitan la aparición o la persistencia de enfermedades virales, y a veces, su desaparición.

El objetivo de esta revisión es informar y brindar un panorama sobre las generalidades de las enfermedades emergentes y reemergentes, profundizando en algunas de ellas que fueron seleccionadas por su trascendencia en salud pública en nuestra región, o por sus características biológicas y epidemiológicas de interés. En cada uno de los ejemplos abordados en el texto se describen las características particulares más destacables en relación a los fenómenos de emergencia de la enfermedad.

Enfermedades bacterianas

Cólera

Vibrio cholerae 01 toxigénico, biotipo El Tor, serotipo Inaba, fue el protagonista de la reciente epidemia latinoamericana iniciada en Perú en enero de 1991. Gotuzzo y colaboradores⁽¹⁴⁾ señalaron diversos factores facilitado-

* Hortal M. Comunicación personal, 1997. Inédito

res de la epidemia que contribuyeron a la reemergencia de la enfermedad en el continente. La extrema pobreza que afecta a 35% del pueblo peruano, el hábito alimentario (ceviche), condiciones de saneamiento con distribución desigual del agua y la predisposición de la población a adquirir la infección porque 75% de los individuos pertenecen al grupo sanguíneo "O" relacionado a una mayor susceptibilidad a *V.cholerae* ⁽¹⁵⁾. También habría influido la deficiente acidez estomacal debida a gastritis atróficas, frecuente en muchos peruanos. Multiplicidad de factores ambientales tradicionalmente conocidos y otros aún por explorarse exhaustivamente habrían contribuido también a disparar la actividad del vibrión colérico hasta alcanzar niveles epidémicos.

Hasta 1997, en Uruguay no se notificó ningún caso de la enfermedad, a pesar de que 46% de la población pertenece al grupo sanguíneo "O" que se asocia con una mayor susceptibilidad a *V.cholerae* ⁽¹⁵⁾.

V.cholerae era considerado hasta hace pocos años, una bacteria exclusiva del hombre, de transmisión fecal-oral y con precaria supervivencia en el ambiente. Fue recién en la década del ochenta que Colwell y colaboradores ⁽¹⁸⁾ describieron formas viables pero no cultivables del agente, lo que modificó radicalmente los conceptos sobre su ecología. Diferencias en la salinidad del agua de mar, su temperatura, la concentración y calidad del plancton aparecieron como variables capaces de posibilitar la subsistencia de *V.cholerae* en el medio aún en condiciones adversas. Tanto *V.cholerae* como otros microorganismos entéricos (*E.coli*, *Campylobacter jejuni*, *Salmonella enteritidis*, *Shigella dysenteriae*), en respuesta al déficit de nutrientes pueden modificar su morfología y perder la capacidad de crecer en medios sólidos o líquidos. Técnicas directas como las tinciones vitales, la inmunofluorescencia o la reacción en cadena de polimerasa (PCR) permitieron certificar estas formas de vida microbiana. Cambios ambientales, incluyendo el pasaje por el intestino humano, estarían implicados en la reversión de esas formas "durmientes" a las activas cultivables. También se han reconocido variantes del vibrión colérico que producen colonias rugosas y que tienen una inusual resistencia a la clorinación.

Otro aspecto a considerar en la epidemiología del cólera es la aparición en 1992 en Madrás (India), de *V.cholerae* 0139 ⁽¹⁷⁾. Se trata de un agente capaz de producir un síndrome colérico similar al provocado por El Tor 01. Tiene semejante o mayor capacidad de diseminarse y agredir, pero posee una estructura antigénica diferente, por lo que no aglutina con el suero 01, ni con ninguno de los otros 137 sueros que reconocen a los demás *V.cholerae* denominados no epidémicos, o no 01 ⁽¹⁸⁾. En menos de un año *V.cholerae* 0139 llegó a Tailandia, Malasia y

otros países asiáticos, produciendo más de 100.000 casos de cólera. Sin embargo, no es posible atribuirle mayor capacidad de diseminación, pues el tremendo incremento y la celeridad de las comunicaciones actuales habrían favorecido su rápida difusión, situación que no existía cuando se inició la última epidemia del cólera clásico.

La aparición de *V.cholerae* 0139 constituye un ejemplo más del limitado valor de los marcadores fenotípicos, como es la presencia del antígeno 01. Vista la rapidez de los cambios biológicos que están ocurriendo al influjo de complejíssimos factores, la identificación de los agentes requiere cada vez más que se realice su caracterización genética además de la fenotípica tradicional. No obstante, hay que admitir que este tipo de criterio tiene limitaciones, ya que los intercambios génicos se producen intra e interespecies.

Tuberculosis

En lo que se refiere a la tuberculosis, su reemergencia como problema de salud pública se ha complicado con el aumento del número de pacientes con *Mycobacterium tuberculosis* resistentes a los fármacos antituberculosos ⁽¹⁹⁾. Además la situación se agravó en forma alarmante, debido a la concomitancia de esta infección con la del VIH.

En 1992, en un Boletín de la Organización Mundial de la Salud, se señalaba a la tuberculosis como la enfermedad infectocontagiosa de mayor impacto a nivel mundial. *M.tuberculosis* infecta a 1.700 millones de personas, lo que es aproximadamente un tercio de la población del mundo, y además causa cada año 3 millones de muertes ⁽²⁰⁾.

La crisis económica de las últimas dos décadas, el deterioro de los sistemas de lucha antituberculosa y la inmigración desde áreas de alta endemicidad fueron algunos de los factores más relevantes que hicieron que la progresiva declinación de la enfermedad se detuviera, y comenzara a elevarse hasta lograr proporciones epidémicas en algunas regiones. En EE.UU., luego de alcanzar un mínimo de casos en 1984, la situación se revirtió de manera que entre 1985 y 1993 se registraron 64.000 casos de la enfermedad por encima de las cifras esperadas ⁽²⁰⁾.

En Uruguay, los registros de la Comisión Honoraria de Lucha Antituberculosa indican que la incidencia global de la tuberculosis descendió progresivamente entre 1990 y 1995 (29,10 y 19,90/100.000 habitantes respectivamente), en tanto que aumentó en 1996 (23,40/100.000 habitantes).

La alteración del sistema inmunitario resultante de la infección por el VIH contribuye a que muchas infecciones latentes se reactiven y también facilita la adquisición de enfermedad a partir de infecciones recientes ⁽²¹⁾. En muchos lugares donde predomina el VIH hay una alta

proporción de enfermedad tuberculosa. Así, en América Latina 20–30% de los infectados por el VIH desarrollan tuberculosis, y en África esa proporción es aún mayor.

Los datos de Uruguay suministrados por el Programa Nacional de Sida indican que hasta julio de 1997, 15,4% de los pacientes con Sida manifestaron tuberculosis.

Como la depresión inmunitaria hace que exista en algunos estadios de la enfermedad anergia a la tuberculina, al comienzo la tuberculosis fue subestimada en las personas con Sida por fallas en esa forma de valoración⁽²¹⁾.

El Centro de Control de Enfermedades Comunicables de EE.UU. (CDC) describió en 1991 brotes de tuberculosis por *M.tuberculosis* multirresistentes⁽²²⁾. En ese año, en Nueva York, 19% de las cepas aisladas fueron resistentes a dos o más fármacos. Vareldis y colaboradores⁽²³⁾ también describieron aumentos en el número de cepas multirresistentes en América Latina, Asia y África. En Uruguay la resistencia global del *M.tuberculosis* es menor de 3%.

La multirresistencia se encontró estrechamente asociada a las personas con Sida. La aparición de las cepas resistentes es favorecida por el mal cumplimiento o la toma irregular de la terapia específica, conducta común entre los usuarios de drogas y los individuos sin domicilio. Esas fallas terapéuticas actúan negativamente, eliminando las formas sensibles de *M.tuberculosis* y promoviendo la supervivencia de las resistentes. La transmisión de los agentes también prospera en agrupaciones con precarias condiciones ambientales y deficientes conductas sanitarias.

Un mejor conocimiento de esta nueva epidemiología de *M.tuberculosis* se ha logrado al disponer de técnicas moleculares que proporcionan marcadores genéticos "cepa específicos". Estos permiten un rastreo muy exacto de la cadena infecciosa. Por ejemplo, si *M.tuberculosis* se transmite en forma secuencial, las cepas serán análogas y con un polimorfismo limitado. Cuando los aislamientos proceden de reactivación de infecciones latentes, se comprobará diversidad génica, reflejo de los diferentes períodos y lugares en los que los pacientes se infectaron originalmente⁽²⁴⁾.

Enfermedades virales

La emergencia o reemergencia de las enfermedades virales puede deberse, entre otros muchos factores, a cambios del virus originados en mutaciones o recombinaciones genéticas, o bien a alteraciones ambientales que afectan la relación virus-huésped. En relación a este último aspecto, las zoonosis son el origen más frecuente de la emergencia de las infecciones virales: virus que naturalmente no infectan al ser humano pero que son transmitidos accidentalmente de otras especies. Este encuentro de

los virus animales con el ser humano es casi siempre consecuencia de cambios en el ambiente, lo cual trae como consecuencia el aumento del contacto humano con animales portadores infectados con el virus o cambios que favorecen la proliferación de vectores virales^(25,26).

Entre estas zoonosis, son dignas de destacar las fiebres hemorrágicas causadas por muy diferentes géneros virales: dengue y fiebre amarilla, por flavivirus; fiebres hemorrágicas con síndrome renal por bunyavirus; fiebre hemorrágica de Argentina (virus Junín), fiebre hemorrágica de Venezuela (virus Guanarito), fiebre hemorrágica de Brasil (virus Sabia), fiebre hemorrágica de Bolivia (virus Machupo) y fiebre hemorrágica de África (virus Lassa), estas cinco últimas causadas por arenavirus⁽²⁷⁾.

Los arenavirus de América del Sur constituyen un ejemplo destacado de la forma en que la explotación de nuevas zonas para abrirlas a los asentamientos humanos y a la agricultura pueden originar la aparición de enfermedades infecciosas emergentes⁽²⁵⁾.

En las fiebres hemorrágicas causadas por los virus Marburg y Ebola, pertenecientes a los filovirus, sus reservorios naturales quedan aún por identificar. En el caso del virus Ebola su origen zoonótico se sospecha pero aún no se ha demostrado fehacientemente, pues no se ha completado el conocimiento del ciclo del virus en la naturaleza. El virus se aisló de primates, pero aparentemente más como víctimas del virus, ya que los enferma, que como reservorios del mismo⁽²⁷⁾.

Existen evidencias que la exposición del ser humano al príon agente causal de la encefalopatía espongiiforme bovina, enfermedad mortal del ganado vacuno, es el origen de una nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Esta zoonosis potencial tiene un impacto considerable en la producción ganadera de varios países, especialmente Inglaterra⁽²⁷⁾.

En general, las zoonosis se circunscriben a determinadas áreas geográficas, definidas por la presencia del reservorio natural del virus o del vector. Cuando no existen reservorios naturales animales o vectores de la infección viral y la transmisión es solamente interhumana (como es el caso del Sida), el riesgo de diseminación global rápida existe debido a la gran expansión y facilidades del transporte que incluye los viajes internacionales, cada vez más frecuentes.

Hantavirus

Hasta 1993 la fiebre hemorrágica con síndrome renal (FHSR) era la única enfermedad conocida causada por los hantavirus, y estaba circunscrita a Asia y Europa⁽²⁸⁾.

En 1993 surgió en Estados Unidos una nueva entidad clínica caracterizada por una insuficiencia respiratoria aguda grave, con 50% de mortalidad, cuyo agente etiología

gico se identificó como un nuevo hantavirus que se denominó virus Sin Nombre y a la enfermedad síndrome pulmonar por hantavirus (SPH). En los años siguientes, este síndrome clínico se fue reconociendo y se notificaron casos de SPH en varios países de América ⁽²⁹⁾.

Distintos tipos de hantavirus inducen, en cada hemisferio, enfermedades endémicas con cuadros clínicos completamente diferentes: fiebres hemorrágicas con síndrome renal en Europa y Asia donde se conoce esta entidad clínica desde hace varias décadas y probablemente siglos. En América, otros hantavirus provocan un cuadro clínico pulmonar grave que surgió como enfermedad emergente, desconocida previamente, hace apenas cuatro años ⁽²⁹⁾. Ambas son zoonosis virales que se transmiten al humano por inhalación de las excretas de roedores infectados, sin intervención de artrópodos vectores intermedios.

Los hantavirus tienen como reservorios naturales a distintas especies de roedores distribuidos en todo el mundo, en los cuales inducen una infección crónica y asintomática. El virus se transmite entre los mismos roedores en forma horizontal. Los roedores infectados eliminan el virus por saliva, heces y orina durante largos períodos y el hombre adquiere la infección a través de la mucosa respiratoria por aerosoles, o por pequeñas heridas en la piel. Las epidemias de FHSR en primavera y verano en Asia y Europa están asociadas fundamentalmente a que durante la siembra y la cosecha aumenta el contacto del hombre con los roedores del campo, y en determinadas épocas coincide con un incremento en la densidad de roedores.

El SPH es un ejemplo de emergencia viral debido a los cambios en los factores ambientales que favorecieron un aumento en el número de reservorios, en la oportunidad de infectar al ser humano o ambos. En 1993 en Estados Unidos el incremento en la densidad de roedores originó incluso la invasión del domicilio de los habitantes del área de Four Corners (estados de Nuevo México, Arizona, Colorado y Utah) donde aparecieron los primeros casos de SPH ⁽²⁸⁾.

Numerosos estudios epidemiológicos asocian la exposición del humano al hantavirus con actividades agrícolas, caza, ejercicios militares, entrada a edificios temporalmente cerrados que han sido poblados por roedores, o actividades recreativas en áreas rurales que impliquen mayor contacto con los roedores.

La amplia distribución de las diversas especies de roedores reservorios de hantavirus sugiere un gran potencial para originar enfermedades por estos virus cuando las condiciones son adecuadas para el encuentro virus-hombre.

El grupo de roedores silvestres reservorios de hantavi-

rus está integrado por diversas especies, certificadas como reservorios efectivos de los distintos agentes, entre ellos se pueden citar: *Microtus pennsylvanicus*, *Microtus californicus*, *Microtus ochrogaster*, *Peromyscus maniculatus*, *Sigmodon hispidus*, *Reithrodontomys megalotis*, *Reithrodontomys mexicanus* y *Oryzomys palustris*, en América del Norte y Centro América, y *Oligoryzomys longicaudatus*, *Calomys laucha*, *Oligoryzomys microtis*, *Oligoryzomys flavescens*, *Akodon azarae* y *Bolomys obscurus* en América del Sur ⁽³⁰⁾.

El género hantavirus de la familia Bunyaviridae comprende por el momento 14 virus que han sido caracterizados por una combinación de métodos antigénicos y genéticos. Son virus que contienen ARN de cadena simple trisegmentado y poseen una envoltura lipídica. Hantaan es el nombre del virus prototipo del género. Hasta el momento cuatro de ellos han sido caracterizados como agentes de FHSR: Hantaan, Dobrava, Seoul y Puumala, y seis como inductores del SPH: Sin Nombre, New York, Black Creek Canal, Bayou, To be named y Andes. Otros hantavirus han sido aislados de roedores y hasta el momento se desconoce si inducen algún tipo de patología en el ser humano ⁽²⁸⁾.

En Eurasia se notifican anualmente cerca de 200.000 casos de FHSR, más de la mitad de ellos en China coincidiendo con la cosecha de arroz. La mortalidad varía de acuerdo al tipo viral en la región, siendo de 0,1% con el virus Puumala y cerca de 10% con el virus Hantaan. El comienzo de la enfermedad es usualmente repentino, con una fase febril y compromiso renal y hematológico. En el laboratorio clínico se destacan la plaquetopenia, leucocitosis y hemoconcentración. El diagnóstico etiológico de rutina se realiza por detección de anticuerpos específicos IgM en los comienzos de la enfermedad o por seroconversión para anticuerpos IgG en la convalecencia, o ambos ⁽²⁹⁾.

En América, desde 1993 hasta el momento, se diagnosticaron y notificaron más de 300 casos de SPH. La mayor parte en Estados Unidos, pero también en Canadá, Brasil, Paraguay, Chile, Argentina y Uruguay.

En Uruguay se notificaron los dos primeros casos confirmados de SPH entre marzo y agosto de 1997. Los pacientes eran hombres adultos jóvenes que vivían y trabajaban en el área rural y que manifestaron haber tenido contacto estrecho con roedores silvestres y sus excretas.

La mortalidad es de alrededor de 50% en todos los países. El cuadro clínico se presenta generalmente en una persona previamente sana y después de un período de incubación que oscila entre 1 a 7 semanas. Hay una corta fase prodrómica inespecífica de 3 a 6 días de duración, con fiebre, mialgias, síntomas gastrointestinales y cefalea

de comienzo brusco. En esta fase no se presentan aún los síntomas respiratorios, tampoco se detectan dolor de garganta o rinorrea, lo cual facilita el diagnóstico diferencial con influenza. En la fase cardiopulmonar se presentan tos y dificultad respiratoria progresiva y en las radiografías de tórax se observan infiltrados pulmonares bilaterales. La muerte ocurre por shock y complicaciones cardíacas en 50% de los casos⁽²⁹⁾.

Es muy importante la evaluación clínica y de laboratorio precoz del paciente que orientarán a la derivación temprana del mismo a centros con la complejidad necesaria para su tratamiento. No hay terapia específica y el tratamiento es sintomático, de sostén y con monitoreo hemodinámico estricto.

El diagnóstico etiológico del SPH se realiza principalmente a través de la detección de anticuerpos específicos IgM en los comienzos del cuadro clínico o por conversión serológica de anticuerpos IgG en muestras obtenidas en la fase aguda y convaleciente, o ambos. También se detectan antígenos virales en los tejidos de necropsia por técnicas inmunohistoquímicas, o se detectan ácidos nucleicos virales por PCR en coágulo de sangre completa del paciente o en muestras de hígado, pulmón o riñón de necropsia⁽²⁹⁾.

Como ya se mencionó para la FHSR, en el SPH las diferencias clínicas observadas entre pacientes podrían deberse a diferentes cepas virales. Por ejemplo, la insuficiencia renal que difícilmente se detecta en los pacientes infectados con virus Sin Nombre, se observa con mayor frecuencia en los casos de SPH causados por Andes, Bayou y Black Creek Canal⁽²⁸⁾.

Síndrome pulmonar por hantavirus en Argentina

Ya en los años 1983 y 1987 se comunicó la existencia de infecciones por hantavirus en diversos roedores silvestres de zonas urbanas y de campo en diversas áreas geográficas de Argentina^(31,32).

También se detectaron anticuerpos anti hantavirus en colonias de ratas de laboratorio de tres institutos de investigación del país. Concomitantemente, en 14% de los trabajadores de los bioterios y laboratorios de esas mismas instituciones se encontraron anticuerpos contra los virus Seoul y Hantaan, sin manifestaciones clínicas de ninguna enfermedad⁽³²⁾.

Se detectó también una seroprevalencia global de 2,7% en la población general de Argentina, Bolivia y Uruguay. Específicamente, en Uruguay fueron positivos dos sueros entre los 205 estudiados contra el virus Hantaan y Seoul⁽³³⁾.

Estas infecciones subclínicas detectadas fueron la primera evidencia de infección humana por hantavirus en la región, cerca de 10 años antes del reconocimiento de ca-

sos clínicos de fiebre hemorrágica con síndrome renal y del síndrome pulmonar por hantavirus en Argentina⁽³⁴⁾. En 1996, 9 casos clínicos de FHSR fueron retrospectivamente diagnosticados con sueros congelados de enfermos de fiebre hemorrágica de los años 1991 a 1993, cuya serología había sido negativa para el virus Junín, agente de la fiebre hemorrágica Argentina⁽³⁴⁾.

En marzo de 1995 se notificó el primer caso de síndrome pulmonar por hantavirus en un brote familiar de la ciudad de El Bolsón, en el sur andino argentino. En esa localidad, se identificó en 1995 un nuevo hantavirus que se denominó Andes, proveniente de un caso fallecido de SPH⁽³⁵⁾.

Hasta julio de 1997 se notificaron al Departamento de Enfermedades Prevalentes del Ministerio de Salud y Acción Social de Argentina, un total de 108 casos de SPH, con 47 fallecidos. Todos los pacientes cumplían los criterios clínicos para diagnóstico de SPH y además de la insuficiencia respiratoria, fueron relativamente frecuentes el compromiso renal y algunas manifestaciones hemorrágicas. Todos los casos notificados tenían confirmación etiológica de laboratorio, ya sea detección de IgM, conversión serológica IgG o PCR específica.

Los casos de SPH se distribuyeron en tres áreas de Argentina:

- En el norte, en la localidad de Orán de la Provincia de Salta, ocurrieron 50 casos (19 fallecidos) entre 1991 y 1997.
- En el centro del país, Provincia de Buenos Aires y Santa Fe y Capital Federal, se detectaron 22 casos (9 fallecidos) de 1993 a 1997.
- En el sur, provincias de Río Negro, Chubut, Neuquén, principalmente en las localidades de El Bolsón, Bariloche y Esquel se notificaron 36 casos (19 fallecidos) entre 1992 y 1997.

En la epidemia de la primavera de 1996 en El Bolsón hubo varios casos de SPH en personas que habían compartido la misma vivienda, así como casos en médicos que vivían en el área endémica, además de atender pacientes con SPH. Pero hasta ese momento, a pesar de que existía la sospecha de transmisión interhumana del hantavirus causante del SPH en el área de El Bolsón, ésta no se pudo demostrar ni en el medio familiar, en ocasión de contactos íntimos o de proporcionar cuidados al enfermo. Tampoco se pudo demostrar en el personal de salud, durante la atención del paciente en el domicilio o en el medio hospitalario. Esto se debía a que no se podía descartar una infección con excretas de roedores, ya que todos los casos del brote epidémico de El Bolsón residían o habían visitado el área endémica en un tiempo que coincidía con el período de incubación de la enfermedad. Por lo tanto, hasta fines de 1996 no se había demostrado la posibilidad

de transmisión interhumana del virus causante del síndrome pulmonar ni en Argentina ni en las otras regiones endémicas de América. En diciembre de 1996 se publicaron por primera vez evidencias de transmisión interhumana entre un paciente con SPH proveniente de El Bolsón y su médico tratante en una clínica de la ciudad de Buenos Aires⁽³⁶⁾.

Estudios posteriores realizados en la localidad de El Bolsón sobre densidad de roedores y estudios de contactos entre los pacientes con SPH, agregaron nuevas evidencias a la posibilidad de transmisión del SPH de persona a persona⁽³⁷⁾. Estudios de virología molecular confirmaron fehacientemente la transmisión interhumana del virus Andes en el personal de salud y en el medio familiar*.

Por lo tanto, es importante tener en cuenta que ante la posibilidad de transmisión interhumana nosocomial y domiciliar de una enfermedad infecciosa, de alta letalidad y en muchos aspectos aún desconocida, se deben extremar las medidas generales de bioseguridad y tomar precauciones para reducir la exposición tanto de los contactos domiciliarios del paciente con SPH como del personal de salud. El diagnóstico clínico y etiológico temprano facilitará que se tomen estas medidas, no sólo en el ámbito hospitalario, sino también en el ámbito familiar, y que además redundará en el tratamiento precoz del paciente con SPH.

Sida

El Sida, como enfermedad infecciosa nueva y de aparición reciente, se ha constituido en el prototipo de las enfermedades emergentes. Es el ejemplo de la enfermedad infecciosa emergente más devastadora sobre la salud pública mundial.

El Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el Sida (ONUSIDA) estima que a marzo de 1997, se habían infectado por el VIH en el mundo más de 30 millones de personas, incluyendo 11,8 millones de mujeres, 16 millones de hombres y 2,7 millones de niños⁽³⁸⁾.

Para esa fecha los casos acumulados de Sida se estiman en 8,5 millones desde el comienzo de la pandemia.

Según estimaciones del ONUSIDA, solamente en el año 1996 se han producido más de 3,1 millones de nuevas infecciones por el VIH, a razón de 8.500 infecciones diarias, 7.500 en adultos y 1.000 en niños.

El impacto de la epidemia de Sida en América Latina es particularmente importante. Mientras que su población corresponde a 8,5% de la población mundial, la región tiene 13% de los casos de Sida notificados a la Organización Mundial de la Salud (OMS).

En el mundo entero, entre 75 y 80 de cada 100 infecciones de adultos por el VIH se han transmitido por una relación sexual no protegida. La relación heterosexual (entre hombre y mujer) es la vía de transmisión de más de 70% de las infecciones mundiales de adultos por el VIH registradas hasta la fecha y la relación homosexual (entre hombres) es la vía de transmisión de otro 5–10% de las infecciones, aunque en determinadas regiones estas proporciones son diferentes⁽³⁸⁾.

Aproximadamente 25–35% de todos los hijos nacidos de madres infectadas quedarán infectados por el virus antes del nacimiento, o durante el parto o la lactancia. Esta transmisión de madre a hijo es la causa de más de 90% de las infecciones mundiales de lactantes y niños.

El equipo de inyección infectado compartido por los consumidores de drogas es una causa de transmisión del VIH por la sangre y representa 5–10% del total de las transmisiones a adultos. Esa proporción está creciendo y en muchas partes del mundo el consumo de drogas inyectables es la forma predominante de transmisión del VIH.

La transfusión de sangre o productos sanguíneos infectados por el VIH es causa de 3–5% del total de infecciones de adultos por el VIH. En muchas partes del mundo, la transmisión del VIH por la transfusión de sangre infectada se ha reducido gracias a la utilización de donantes voluntarios, al análisis sistemático de la sangre donada para detectar la presencia del VIH y a una utilización más racional de la sangre a fin de reducir el número de transfusiones⁽³⁸⁾.

En Uruguay desde 1983 y hasta julio de 1997 se notificaron al Programa Nacional de Sida un total acumulado de 937 casos de Sida. Predomina como factor de riesgo para la transmisión del VIH la vía sexual, siendo el segundo mecanismo de transmisión en importancia la transmisión entre usuarios de drogas inyectables.

La transmisión homo-bisexual correspondió a 100% de los casos desde 1983 a 1986 y desde entonces se observan proporciones descendentes (44% del total acumulado a julio de 1997). La transmisión entre personas heterosexuales mostró una proporción creciente en los últimos años y corresponde a 20%. Desde 1989 se observó un rápido crecimiento de casos entre usuarios de drogas inyectables (26%)⁽³⁹⁾. La transmisión perinatal corresponde a 4,2% del total de casos de Sida en Uruguay⁽⁴⁰⁾.

El Sida es la fase última de la infección por VIH, que se manifiesta como promedio 10 años después que la persona se infectó. Hay un progresivo deterioro del sistema inmunológico y en los sucesivos niveles del compromiso de la inmunidad comienzan a manifestarse como enfermedades oportunistas diversas infecciones y neoplasias.

Ya se describieron más de 100 microorganismos entre bacterias, virus, hongos y parásitos que causan infeccio-

* Padula P. Comunicación personal, 1997.

nes oportunistas. En los adultos y adolescentes infectados por VIH, en general se desarrollan infecciones oportunistas graves cuando el recuento de linfocitos CD4 cae por debajo de 200 elementos/mm³.

En las personas inmunocomprometidas se pueden reactivar infecciones latentes y además adquieren con mayor facilidad infecciones primarias del ambiente.

La extraordinaria repercusión del VIH/Sida sobre la salud del individuo se debe en gran parte a las múltiples patologías oportunistas con riesgo vital que se presentan en el curso de la enfermedad. La coinfección por VIH y *Mycobacterium tuberculosis* aumenta el número de individuos con tuberculosis activa y desde el punto de vista de la salud pública se acrecienta el riesgo de contagio a otras personas, inmunosuprimidas o no ⁽²⁵⁾.

Por otra parte, la inmunodepresión causada por la infección por el VIH/Sida interactúa con gérmenes habitualmente no patógenos, originando las infecciones oportunistas, y con algunas enfermedades infecciosas, originando en ambos casos la emergencia o reemergencia de determinadas enfermedades. Las enfermedades endémicas en algunas regiones, como la enfermedad de Chagas, leishmaniasis y paracoccidiodomicosis, en América Latina, producen manifestaciones clínicas variadas y graves en las personas con infección por el VIH/Sida. Además, la experiencia adquirida con algunas infecciones relacionadas con la infección por el VIH ha permitido que éstas sean cada vez más reconocidas en grupos de población más amplios; por ejemplo, los brotes de enfermedades diarreicas causadas por *Cryptosporidium* vinculados con centros de asistencia infantil y con abastecimiento de agua municipal contaminada en los Estados Unidos. Incluso enfermedades "nuevas" como la microsporidiasis humana se están reconociendo con frecuencia cada vez mayor debido al aumento incesante del número de personas con infección por el VIH/Sida ⁽²⁵⁾.

Dengue

El dengue es una enfermedad viral reemergente extendida a áreas tropicales y subtropicales de Asia, África y América, caracterizada por un cuadro clínico, variable con la edad del paciente, el número de infecciones y el tipo viral.

El agente etiológico es un virus de la familia Flaviviridae, y es transmitido por mosquitos, de los cuales el más eficaz vector es el *Aedes aegypti*, aunque cuenta con otros transmisores, entre los que se destaca *Aedes albopictus*. El virus dengue, posee cuatro serotipos, 1, 2, 3 y 4, capaces de circular en ondas epidémicas independientes y alternativas.

El dengue, en su cuadro clásico, es una enfermedad febril aguda, causada por cualquiera de los cuatro serotipos

del virus dengue, a la que acompañan cefaleas, dolores musculares y articulares, erupción cutánea maculopapular generalizada y ocasionalmente fenómenos hemorrágico de poca intensidad. Con un período de incubación posterior a la picadura infectante de 7 a 10 días, se establece con un período de estado incapacitante de 3 a 7 días y una primera epidemia, en un país no afectado previamente, poseen una muy alta incidencia, aunque prácticamente no posea mortalidad ⁽⁴¹⁾.

El cuadro de mayor gravedad y mortalidad de esta vireosis está representado por las formas hemorrágicas y asociadas a síndrome de *shock*. Según la OMS, el dengue hemorrágico puede definirse como una enfermedad febril aguda motivada por alguno de los cuatro diferentes tipos del virus dengue, y caracterizada por alteraciones hemorrágicas y, en algunos casos, una tendencia evolutiva hacia el síndrome de *shock*.

En esta variante de la afección se describen cuatro grados de gravedad progresiva, en los que el grado I manifiesta trombocitopenia y prueba del lazo positiva, el grado II hemorragias espontáneas superficiales por coagulopatía manifiesta, el grado III síndrome de *shock* y coagulación intravascular diseminada (CID) y el grado IV *shock* profundo y mayor gravedad de la CID ⁽⁴²⁾.

Entre los factores de riesgo para padecer una forma de dengue hemorrágico o con síndrome de *shock* o ambos, se destacan el haber sufrido una o más infecciones previas por un serotipo diferente de virus dengue del que motiva el cuadro actual. Se señala también una significativa asociación entre estas formas y el serotipo 2, los niños con infecciones previas y los lactantes con bajos niveles de anticuerpos maternos son más susceptibles a padecer las formas con *shock*.

En América, se han registrado cuadros clínicos interpretados como dengue desde hace unos 200 años, pero hasta 1960 su frecuencia fue por decenios, y restringida fundamentalmente a áreas tropicales. A partir de esa fecha, su frecuencia y dispersión ha ido en aumento, paralelamente a la reinfestación de las ciudades por el mosquito vector. Este hecho ha creado las condiciones para la aparición reiterada de las formas más severas de la enfermedad, el dengue hemorrágico ⁽⁴²⁾, con dos formas clínicas posibles: el dengue hemorrágico propiamente dicho y el dengue hemorrágico con síndrome de *shock*. Ambas formas se caracterizan por fenómenos hemorrágicos y graves trastornos de la circulación motivados, según plantean algunas de las teorías patogénicas aceptadas, por mecanismos hiperinmunes que motivan en el dengue hemorrágico hematomas y sangrados superficiales o profundos o ambos, con caída del número de plaquetas en sangre. La forma con síndrome de *shock* sería motivada por la extravasación de plasma sanguíneo

Desde la circulación capilar, configurando un *shock* circulatorio de extrema gravedad. La mortalidad de esta forma puede alcanzar a 30%, que tratada correctamente puede reducirse a menos de 5%.

El diagnóstico de laboratorio de esta infección se establece en la práctica clínica por reacciones serológicas que determinan el nivel de anticuerpos contra el virus dengue, con valoraciones cuantitativas de IgG e IgM.

Limitado exclusivamente a áreas tropicales hasta hace cuatro décadas, el dengue se fue extendiendo paulatinamente a áreas subtropicales.

Una epidemia de dengue representa más allá de la morbilidad y eventual mortalidad de las formas complicadas, un severo golpe a la actividad y producción de los países o ciudades que las padecen, ya que gran parte de la población queda inactiva durante las etapas de estado y convalecencia de la afección. Basta revisar algunas de las cifras alcanzadas por diferentes países que cursaron estas situaciones: Cuba en 1981 con 344.203 afectados, o México con 51.406 casos en 1980.

En la subregión del Cono Sur, *A. aegypti* ha desarrollado un prolongado y sostenido proceso de reinfestación de Argentina, Brasil, Paraguay y Uruguay.

La presencia de la enfermedad dengue en Uruguay se identificó y registró por última vez en Salto, en el año 1916⁽⁴³⁾.

El insecto vector, *Aedes aegypti*, es un mosquito cuyo origen se ubica en la región biogeográfica etiópica (África). Desde esas áreas, inició una dispersión efectuada por el hombre, que lo ha llevado a constituirse en un mosquito cosmopolita. Su presencia es o fue detectada en la mayor parte de las áreas tropicales o subtropicales, comprendidas entre los 45° de latitud norte y los 35° de latitud sur, en las zonas isotermas intermedias a los 20°C^(44,45).

Es un efectivo vector de diversas arbovirosis (enfermedades virales transmitidas por insectos), pero su mayor importancia epidemiológica está ligada a su papel como transmisor de fiebre amarilla y, con mayor actualidad, de dengue.

Aedes albopictus es otra especie importante como transmisor de dengue en el sudeste de Asia, que ha sido introducida recientemente en América⁽⁴⁶⁾.

Hasta el presente año y desde 1980, se asiste a una constante dispersión y reinfestación de diversas áreas de América con *Aedes aegypti*. Este hecho ha motivado frecuentes e importantes epidemias de dengue en Bolivia, Brasil, Colombia, Ecuador, Paraguay, Perú, Venezuela, México, toda Centroamérica, Antillas y Estados Unidos, entre otros países.

Uruguay permanecía desde 1958 hasta febrero de 1997, con una situación de erradicación concluida para A.

aegypti, hecho que lo ponía a salvo de la transmisión de estas arbovirosis. Pero desde esa fecha se detectó la presencia del *A. aegypti* en las localidades de Colonia, Fray Bentos, Mercedes, Maldonado y Paysandú del Uruguay. Este vector ya se registraba abundantemente en Brasil, Paraguay y Argentina (Buenos Aires desde 1990), mientras que *A. albopictus*, especie dotada de una mayor termotolerancia para las temperaturas frías, sigue ampliando sus localizaciones hacia el sur de Brasil⁽⁴⁷⁾.

Enfermedades parasitarias

Entre las enfermedades parasitarias es posible encontrar múltiples ejemplos de afecciones emergentes, algunas de las cuales han aumentado su prevalencia radicalmente, como la criptosporidiasis o el paludismo por *Plasmodium falciparum* resistente a cloroquina, y otras que se constituyen en entidades realmente nuevas y desconocidas previamente, caso de la ciclosporiasis o de la microsporidiasis.

El fenómeno de emergencia de estas infecciones se ha ligado a cambios ecológicos que han abierto nuevos ecosistemas, y a transformaciones radicales en la producción de bienes, servicios y alimentos con transporte de mercaderías, animales y personas a través del mundo. Junto a esto aparecieron nuevas condicionantes patológicas, iatrogénicas y biológicas, que han favorecido los fenómenos de oportunismo, selección biológica o ambos. Seguidamente analizaremos algunos ejemplos de afecciones parasitarias emergentes.

Criptosporidiasis

Esta enteroparasitosis emergente es causada por un enteroparásito oportunista, que fue identificado como patógeno humano en un primer caso de criptosporidiasis en 1976. Hasta 1982 fueron descritos pocos casos de esta afección zoonótica, con diarreas acuosas autolimitadas, en pacientes expuestos a contacto con animales por motivos laborales, o en inmunodeprimidos con cuadros de diarrea crónica de mayor severidad y duración⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾.

Desde 1982, este agente cobra especial interés en su asociación con pacientes afectados por el VIH, y su importancia como agente de diarreas crónicas, capaces de comprometer el estado general y la vida de los afectados. Para los infectados inmunocomprometidos, no es extraña una pérdida de fluidos de 17 litros por día. La severidad del cuadro se relaciona con el grado de inmunodepresión, que en el caso de pacientes VIH positivos se vincula al recuento de linfocitos CD4. El compromiso del tracto biliar, que se observa en 10 a 15% de los pacientes VIH positivos con criptosporidiasis, se caracteriza por colecistitis o colangitis esclerosa o ambas afecciones.

En las personas inmunocompetentes, el cuadro clínico

de la criptosporidiasis es autolimitado, con una duración entre tres días a dos semanas.

Cryptosporidium sp. es un protozooario apicomplejo de parasitismo intracelular, y su ciclo tiene un solo huésped, con baja especificidad por el mismo, el cual se infecta por la ingesta de ooquistes del parásito en el agua y alimentos contaminados, en el ciclo fecal-oral.

En la criptosporidiasis, los hechos que remarcan su condición de enfermedad emergente son los brotes epidémicos ocasionados con la transmisión por vía hídrica en gran número de ciudades o comunidades de Estados Unidos, el Reino Unido y otros países desarrollados. Pueden citarse como ejemplos especialmente importantes dado el número de afectados, las epidemias de Oxfordshire (Inglaterra) en 1988, con probablemente 5.000 personas infectadas por el consumo de agua potable contaminada desde sus fuentes superficiales de abastecimiento, o el brote de Milwaukee (Wisconsin, EE.UU.) en 1993, con 403.000 afectados totales infectados por el agua potable, cuando fallaron las medidas de filtración y coagulación de las aguas contaminadas del lago Michigan.

Otras enteroparasitosis emergentes

Los microsporidios, agentes de la microsporidiasis, son conocidos protozoarios parásitos de invertebrados y vertebrados, que hoy se clasifican en el *phylum Microspora*, el cual contiene unas mil especies descritas⁽⁴⁹⁾.

Su papel como patógenos humanos comienza a ser reconocido desde la década del setenta, pero es con el advenimiento de la pandemia del Sida que cobran especial importancia. Su parasitismo puede registrarse, para los casos humanos, en ojo, hígado, peritoneo, aparato urinario, sistema nervioso central, músculo e intestino, según la especie implicada⁽⁵⁰⁾.

La microsporidiasis intestinal⁽⁵¹⁾ en pacientes con Sida es clínicamente indistinguible de la criptosporidiasis.

Enterocytozoon bienewisi es el más común de los microsporidios parásitos en los pacientes con Sida, y su manifestación más común es la enteritis.

La ciclosporiasis es una afección causada por parásitos de reptiles, artrópodos y roedores que cumplen su ciclo en intestino o hígado de estos animales.

Cyclospora cayentanensis^(52,53) es un agente zoonótico causante de parasitosis intestinal humana de reciente descripción.

Se trata de un coccidio oportunista, agente de diarreas en niños, viajeros y pacientes VIH positivos, con reservorio desconocido y transmisión hídrica.

La ciclosporiasis se expresa por una diarrea autolimitada de dos a seis semanas de duración en inmunocompetentes y diarrea crónica intermitente en pacientes con Sida.

El diagnóstico de laboratorio de estos parásitos se realiza principalmente a través del diagnóstico coproparasitológico de las heces. Técnicas más específicas se efectúan para poner en evidencia la autofluorescencia espontánea de los ooquistes de *Cyclospora cayentanensis* o el empleo de tinción fluorescente^(54,55) para las esporas de microsporideos.

En el diagnóstico inmunológico de criptosporidiasis se utilizan anticuerpos monoclonales para inmunofluorescencia directa y técnica de ELISA.

Paludismo

La malaria es un claro ejemplo entre las enfermedades reemergentes parasitarias. Con aproximadamente 120 millones de casos anuales de paludismo en el mundo y un millón de muertes, *Plasmodium falciparum* es el responsable de la mayoría de los decesos que causa esta parasitosis. Esta afección fue erradicada de muchas regiones del mundo como resultado de la campaña antimalárica hace 30-35 años. Actualmente, la incidencia del paludismo es mayor que hace 40 años, debido a la resistencia del parásito a los fármacos antimaláricos, a la resistencia desarrollada por el vector a los insecticidas y a los movimientos de grandes masas de población de áreas no endémicas a regiones con transmisión de malaria. El resultado es que la reemergencia de la malaria, con una creciente morbilidad y mortalidad, afecta no sólo la salud en muchos países en desarrollo sino también su desarrollo económico⁽²⁶⁾.

El fenómeno de adquisición de resistencia que se observa en *P. falciparum* en diversas áreas palúdicas del mundo, para la mayoría de los medicamentos antipalúdicos actuales, constituye el principal problema que enfrenta el control de la malaria⁽⁵⁶⁾.

Como alternativa a la resistencia de *P. falciparum* a cloroquina y otras aminoquinoleínas, el tratamiento se realiza con las hidroximetilquinoleínas. En este grupo se integran la quinina y fundamentalmente la mefloquina, constituida desde los ensayos de Belém (Brasil), Ndola (Zambia), Bangkok y Kuchinarai (Tailandia) a mediados de los ochenta, en el tratamiento de dosis única electivo para el manejo del paludismo cloroquino-resistente, por parte de los programas de control. Lamentablemente, desde aquella fecha, ya han sido notificados datos de resistencia a este fármaco⁽⁵⁷⁾.

La cloroquina resistencia es un carácter genético dominante en las cepas de *P. falciparum*, que propicia una rápida diseminación desde un foco primario. Los primeros casos en un área se registran generalmente en individuos no autóctonos, en quienes su inmunidad no logra eliminar con posterioridad al tratamiento poblaciones re-

anentes del parásito, donde predominan las variedades asistidas.

En los vectores anofelinos⁽⁵⁸⁾, puede observarse cierta selectividad o adaptación entre especies determinadas de estos mosquitos y las cepas resistentes de plasmodios. Tal es el caso de *Anopheles balabacensis*, en el sudeste de Asia, y *Anopheles nuneztovari*, en la zona del Canal de Panamá.

Estudios recientes han señalado que el mecanismo celular de la resistencia a la cloroquina en *P.falciparum*, es el resultado del transporte activo del medicamento que afecta al parásito mediante sus sistemas enzimáticos hacia fuera del eritrocito parasitado, de modo que no se llegan a alcanzar concentraciones parasiticidas en el citoplasma del plasmodio⁽⁵⁹⁾.

Se reconoce que la selección de cepas resistentes a cloroquina en *P.falciparum*, es consecuencia del uso extendido del medicamento, hecho que actúa como principal mecanismo generador de resistencia. El tratamiento curativo radical, con dosis suficientes y adecuadas, representa a medida clave de las buenas prácticas, capaces de impedir la generación de resistencia.

La farmacosenibilidad se mide mediante pruebas *in vivo* e *in vitro*. Entre las primeras, se efectúan recuentos de densidad parasitaria seriada, expresados logarítmicamente. Entre las pruebas *in vitro*, destacan las de maduración de esquizontes o de inhibición de crecimiento y permiten los seguimientos epidemiológicos longitudinales de la resistencia, para un área dada.

La prevención y control de la resistencia a cloroquina demanda el desarrollo de sistemas especiales de vigilancia epidemiológica, que permitan conocer su existencia, su intensidad y grado, y los factores y variaciones asociados a su aparición, permanencia y dispersión.

Las medidas a adoptar se pueden determinar para áreas sin paludismo, pero capaces de ser receptivas a la enfermedad, donde es necesario poner al día la información sobre los anofelinos vectores, la aplicación rigurosa del Reglamento Sanitario Internacional, efectuar estudios de resistencia *in vitro* e *in vivo* sobre los casos locales registrados e importados y la aplicación de tratamientos eficaces y radicales frente a paludismos por *P.falciparum*.

En el caso de áreas endémicas con transmisión activa, se recomienda un empleo racional de los antipalúdicos, preparación de tratamientos radicales eficaces frente a casos por *P.falciparum*, establecimiento de puestos centinelas, efectuar evaluaciones de sensibilidad y relevar desplazamientos migratorios que se consideren de riesgo.

Enfermedades micóticas

El fenómeno de la emergencia en el caso de las enfermedades micóticas, responde fundamentalmente a un creci-

miento de su incidencia y prevalencia en base al desarrollo de infecciones oportunistas, relacionadas con numerosas poblaciones de inmunodeprimidos de causa patológica infecciosa, oncológica o iatrogénica.

Puede señalarse a modo de ejemplo de lo expuesto a la candidiasis, criptococosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis y aspergilosis, entre otras entidades más nuevas o localizadas geográficamente o ambas situaciones, y a otras afecciones que usualmente estudia la micología, aunque sus agentes sean bacterianos, caso de la nocardiasis. El ejemplo de la criptococosis puede resultar un interesante modelo para analizar los fenómenos y casos planteados.

Criptococosis

Afección micótica oportunista, producida por la levadura *Cryptococcus neoformans*, ha mostrado un crecimiento de su incidencia y prevalencia en base a las meningoencefalitis subagudas que causa en los individuos infectados por VIH o que cursan un síndrome de inmunodeficiencia adquirida⁽⁶⁰⁾.

De este hongo se reconocen dos variedades: *C.neoformans* var. *neoformans*, que comprende los serotipos A, C y D, y la variedad *C.neoformans* var. *gatti*, con los serotipos B y C. El más frecuente de los serotipos es el A⁽⁶¹⁾.

El reservorio natural de *C.neoformans* son las excretas de aves, principalmente palomas.

La criptococosis se inicia con la llegada del agente por vía respiratoria, mostrando marcado tropismo por el sistema nervioso central cuando el hongo infecta individuos inmunodeprimidos proclives al desarrollo de la infección oportunista.

Esta enfermedad de distribución cosmopolita posea una presentación esporádica, que desde el advenimiento de la pandemia de Sida/VIH ha mostrado un notable incremento de su incidencia y prevalencia. Las graves criptococosis sistémicas de estos pacientes se suelen presentar en individuos con conteos de CD4 inferiores a 100 elementos/mm³^(62,63).

Estadísticamente, se reconoce que entre 3 y 6% de los pacientes europeos con Sida desarrollan criptococosis en la evolución de su afección, mientras en Estados Unidos es de 6 a 13% y en Africa subsahariana de 30%⁽⁶²⁾.

En Uruguay, sobre 937 casos totales de Sida notificados hasta julio de 1997, la criptococosis se manifestó en 39 pacientes (4,2% del total)⁽⁴⁰⁾.

El diagnóstico se puede realizar por el examen microscópico directo en fresco o con tinta china, principalmente de líquido cefalorraquídeo, el cultivo y los métodos serológicos, en busca de anticuerpos o antígenos o ambos en suero o líquido cefalorraquídeo.

Conclusiones

En conclusión, la historia completa de las enfermedades infecciosas emergentes está aún por escribirse, debido a la naturaleza dinámica de estas patologías y la complejidad de los factores intervinientes.

Hay factores específicos precipitantes, ecológicos, ambientales y demográficos que colocan al hombre en estrecho contacto con microbios infrecuentes, con sus reservorios o sus vectores. A esto se suma la evolución, siempre en acción, de los microorganismos, combinando variantes particularmente virulentas con elementos selectivos. Muchas infecciones corresponden a zoonosis, porque el hombre penetra en los *habitats* de diferentes animales normalmente alejados. La mayoría de las enfermedades parecen originarse con patógenos ya presentes en el medio, y que emergen por presiones selectivas o por factores favorecedores, como lo es la inmunosupresión en el Sida.

La población mundial continuará su crecimiento, la gente viajando, los microorganismos experimentando mutaciones y la tecnología y el conocimiento evolucionando. Las perspectivas para el siglo XXI dependerán de la capacidad existente de generar, integrar, diseminar y aplicar ese conocimiento. Es de señalar que la capacidad mundial de monitorizar estos problemas ha sido bastante deficitaria y cada vez se dispone menos de una adecuada coordinación para detectar y contener los problemas que acechan, por cuanto existe una erosión de los sistemas de salud pública en la mayoría de los países en desarrollo y aún en los países industrializados.

La estrategia de la OMS ante las enfermedades emergentes y reemergentes se centra en una vigilancia exhaustiva, junto con un alto nivel técnico en los laboratorios⁽⁶⁴⁾, consistente con la estrategia promovida también por el CDC en Estados Unidos.

Las metas principales de la OMS son:

- fortalecer la vigilancia mundial de las enfermedades infecciosas;
- construir infraestructuras internacionales para reconocer, comunicar y responder a la amenaza de enfermedades nuevas y renacientes;
- crear un programa de investigación aplicada que dedique atención preferente a los problemas prácticos y a las soluciones realistas;
- reforzar la prevención y el control de las enfermedades a través de intervenciones seleccionadas⁽⁶⁴⁾.

Es crítico mejorar la comunicación y colaboración entre clínicos y microbiólogos, que son los primeros en reconocer las infecciones emergentes y a la vez con los profesionales de salud pública con experiencia en epidemiología. La epidemiología molecular es un producto pro-

metedor de la interacción entre la epidemiología y el laboratorio. Lamentablemente tanto a nivel local como internacional hay déficit de personal capacitado y laboratorios bien montados. Es importante tener en cuenta la adecuación de los laboratorios y la capacitación continua del personal, debido al papel esencial que ellos tienen en la difícil tarea de identificar microorganismos ya conocidos o no conocidos previamente⁽²⁶⁾.

Como el Sida ha demostrado fehacientemente, un solo enfoque o una sola disciplina no es suficiente para identificar y prevenir las enfermedades emergentes o reemergentes. Para ser efectivo, se deben integrar las áreas sociales, del comportamiento, ecología y otras, junto con la epidemiología, la clínica y el laboratorio, para aplicar el conocimiento totalizador en los programas de vigilancia y prevención.

Agradecimientos

Agradecemos especialmente al Dr. José Fiusa Lima por la revisión del manuscrito, y a la Sra. Laura Centurión por el minucioso mecanografiado del mismo.

Summary

At this outset of the twenty first century emergent or re-emergent diseases pose a serious challenge to their control.

Emergent diseases comprise new or recently appearing infections for a given area, with increasing incidence over the last two decades. They involve diverse etiologies: prionic, viral, bacterial, mycotic or parasitic, in different populations at risk, with different transmission pathways natural history and echo-epidemiology. As re-emergent are comprised those known infectious ailments which reappear after lengthy and sustained diminutions of incidence. In order to control these worrisome phenomena it is necessary to interpret such infections ailments within an ecology both global and local with a dynamic character since they are modulated by technologic, social, economic, environmental and demographic changes, to which there should be added the change potential and adaptation capacity of the microorganism. The involved challenge calls for an integrated strategy taking up strengthening of epidemiologic and laboratory surveillance, a high scientific level and the construction of international and local infrastructure capable of yielding adequate and timely solutions. Also required to the development of prevention strategies and control of emergent diseases by way of effective interventions based on practical and realistic research.

Résumé

Au seuil du XXI^e siècle, les maladies émergentes ou réémergentes posent un grand défi pour leur contrôle.

Les maladies émergentes sont des maladies infectieuses nouvelles ou à apparition récente dans un certain domaine, augmentant leur incidence pour les deux dernières décades. Elles sont identifiées avec plusieurs étiologies: idiopathique, virale, bactérienne, mycosique ou parasitaire, dans des différentes populations à risque, avec des différentes voies de transmission, histoire naturelle et éco-épidémiologie. Dans les réémergentes, on trouve les maladies infectieuses connues, qui réapparaissent après de longues et de soutenues baisses de leur incidence.

Afin de contrôler ces graves phénomènes, il faut interpréter ces affections infectieuses dans une écologie globale et locale, à caractère dynamique, car elles sont modulées par des changements technologiques, sociaux, économiques, ambiants et démographiques, à quoi il faut additionner le changement et la capacité d'adaptation des micro-organismes.

Le défi exige une stratégie intégrée qui comprenne un renforcement de la surveillance épidémiologique et de laboratoire, à haut niveau scientifique, ainsi qu'une infrastructure internationale et locale capable de répondre avec des solutions adéquates et opportunes. Il est indispensable le développement de stratégies de prévention et de contrôle des maladies émergentes, par des interventions efficaces basées sur des recherches pratiques et réalistes.

Bibliografía

1. Satcher D. Emerging infections: getting ahead of the curve. *Emerg Infect Dis* 1995; 1: 1-6.
2. Louria DB. Emerging and re-emerging infections: the societal variables. *Internat J Infect Dis* 1996; 1: 59-62.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Addressing emerging infectious disease threats to health. Atlanta: CDC, 1993.
4. Di Fabio JL, Homma A, De Quadros C. Pan American Health Organization. Epidemiological surveillance network for *Streptococcus pneumoniae*. *Microb Drug Resist* 1997; 3: 131-3.
5. Berlinguer G. The interchange of disease and health between the old and new worlds. *Internat J Health Serv* 1993; 23: 703-15.
6. Institute of Medicine. Emerging infectious diseases: microbial threats to health in the United States of America. In: Lederberg S, Shope RE, Oaks SC (eds). Washington: National Academy Press, 1992: 166 p.
7. Musser JM. Molecular population genetic analysis of emerged pathogens: selected insights. *Emerg Infect Dis* 1996; 2: 1-17.
8. World Health Organization. The WHO network on antimicrobial resistance monitoring. *Weekly Epidemiol Rec* 1996; 71: 185-7.
9. Marchetti M, Aricó B, Burrioni D, Figura N, Rappouli R, Ghiara P. Development of a mouse model of *Helicobacter pylori* infection that mimics human disease. *Science* 1995; 267: 1655-8.
10. Regnery R, Tappero J. Unravelling mysteries associated with cat-scratch disease. *Emerg Infect Dis* 1995; 1: 16-21.
11. Fields BS. The molecular ecology of legionellae. *Trends Microbiol* 1996; 4: 286-90.
12. Esteban D. Virus en evolución. Madrid: Eudema, 1994.
13. Pennisi E. Experts wary of ever-changing influenza A virus. *ASM News* 1996; 62: 356-60.
14. Gotuzzo E, Cieza J, Estremadoyro L, Seas C. Cholera. *Infect Dis Clin North Am* 1994; 8: 183-205.
15. Faruque ASG, Mahalanabis D, Hoque SS, Albert MJ. The relationship between ABO blood groups and susceptibility to diarrhea due to *Vibrio cholerae* 0139. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 827-8.
16. Colwell RR, Brayton P, Herrington D, Tall B, Huq A, Levine MM. Viable but non-culturable *Vibrio cholerae* 01 revert to a cultivable state in the human intestine. *World J Microbiol Biotech* 1996; 12: 28-31.
17. Albert MJ. *Vibrio cholerae* 0139 Bengal. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 2345-9.
18. Karper JB, Morris JG, Levine MM. Cholera. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8: 48-86.
19. Young LS, Wormser GP. The resurgence of tuberculosis. *Scand J Infect Dis* 1994; 93 (Suppl.): 9-19.
20. Smith PG, Moss AR. Epidemiology of tuberculosis. In: Bloom BR (ed). *Tuberculosis*. Washington: ASM Press, 1994: 47-59 (Chap. 4).
21. Sepkowitz KA, Raffalli J, Riley L, Kiehn TE, Armstrong D. Tuberculosis in the AIDS era. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8: 180-99.
22. Centers for Disease Control. Nosocomial transmission of multidrug resistant tuberculosis among HIV-infected persons: Florida and New York 1988-91. *MMWR* 1991; 40: 585-91.
23. Varelis BP, Grosset J, de Kantor Y, Craffon J, Laszlo A, Felton M et al. Laboratory evaluations of drug resistant tuberculosis. WHO/TB/93.171. Ginebra: World Health Organization, 1993.
24. Small PM, van Embden JD. Molecular epidemiology of tuberculosis. In: Bloom BR (ed). *Tuberculosis*. Washington: ASM Press, 1994: 569-82 (Chap 33).
25. Organización Panamericana de la Salud. Enfermedades infecciosas nuevas, emergentes y reemergentes. *Bol Epidemiol* 1995; 16(3): 1-7.
26. Morse S, Hughes J. Developing an integrated epidemiologic approach to emerging infectious diseases. *Epidemiol Rev* 1996; 18: 1-3.
27. Meslin F. Global Aspects of Emerging and Potential Zoonoses: A WHO Perspective. *Emerg Infect Dis* 1997; 3: 223-8.
28. Schmaljohn C, Hjelle B. Hantaviruses: a global disease problem. *Emerg Infect Dis* 1997; 3: 95-111.
29. Khan A, Ksiazek T, Peters C. Hantavirus pulmonary syndrome. *Lancet* 1996; 347: 739-41.
30. Quintanilla R, Rizzo H, Fraga C. Roedores perjudiciales

- para el agro en la República Argentina. 2a. ed. Buenos Aires: Eudeba, 1973.
31. **LeDuc J, Smith G, Pinheiro F, Vascomcelos P, Rosa E, Maiztegui J.** Isolation of Hantaan related virus from Brazilian rats and serologic evidence of its widespread distribution in South America. *Am J Trop Med Hyg* 1985; 34: 810-5.
 32. **Weissenbacher M, Merani M, Hodara V, de Villafañe G, Gajdusek D, Chu Y et al.** Hantavirus infection in laboratory and wild rodents in Argentina. *Medicina (Buenos Aires)* 1990; 50: 43-6.
 33. **Weissenbacher M, Cura E, Segura E, Hortal M, Baek L, Chu Y et al.** Serological evidence of human Hantavirus infection in Argentina, Bolivia and Uruguay. *Medicina (Buenos Aires)* 1996; 56: 177-22.
 34. **Parisi M, Enría D, Pini N, Sabbatini M.** Detección retrospectiva de infecciones clínicas por Hantavirus en la Argentina. *Medicina (Buenos Aires)* 1996; 56: 1-13.
 35. **López N, Padula P, Rossi C, Lázaro M, Franze-Fernández M.** Genetic identification of a new Hantavirus causing severe pulmonary syndrome in Argentina. *Virology* 1996; 220: 223-6.
 36. **Enría D, Padula P, Segura E, Pini N, Edelstein A, Riva Posse C, et al.** Hantavirus Pulmonary Syndrome in Argentina. *Medicina (Buenos Aires)* 1996; 56: 709-11.
 37. **Wells R, Sosa S, Yadon Z, Enría D, Padula P, Pini N, et al.** An unusual hantavirus outbreak in southern Argentina: person-to-person transmission? *Emerg Infect Dis* 1997; 3: 171-4.
 38. **Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/Sida, Organización Mundial de la Salud.** VIH/Sida: La epidemia mundial. Ginebra: ONUSIDA, 1996.
 39. **Berriolo R, Osimani ML, Serra M, Weissenbacher M.** El Sida y su asociación con el uso de drogas en Uruguay. *Rev Méd Uruguay* 1997; 13(1): 45-53.
 40. **Ministerio de Salud Pública (Uruguay).** Informe epidemiológico. VIH-Sida, 31/7/97. Montevideo: Ministerio de Salud Pública, 1997.
 41. **Organización Panamericana de la Salud.** Dengue y dengue hemorrágico en las Américas: su prevención y control. Washington: OPS, 1995. Publicación Científica N° 548.
 42. **Organización Mundial de la Salud.** Dengue hemorrágico: diagnóstico, tratamiento y control. Ginebra: OMS, 1987.
 43. **Sosa P.** Informe del Médico del Servicio Público del Departamento de Salto, relativo a una epidemia de dengue desarrollada en la capital de aquel departamento. *Bol Cons Nal Hig (Montevideo)* 1916; 11(115): 222-30.
 44. **Consoli R, De Oliveira R.** Principais mosquitos de importância sanitária no Brasil. Rio de Janeiro: Fiocruz, 1994.
 45. **Nelson M.** *Aedes aegypti*: biología y ecología. Washington: OPS, 1986. PNSP/86.63.
 46. **Superintendencia de Campanhas de Saúde Pública (SUCAM).** Resumo dos principais caracteres morfológicos diferenciais do *A. aegypti* e do *A. albopictus*. Brasília: SUCAM/Ministerio da Saúde, 1989.
 47. **Salvatella R.** Detección de *Aedes aegypti* (Diptera, Culicidae). Notificación de su presencia en Uruguay. *Rev Méd Uruguay* 1997; 13(2): 118-21.
 48. **Current W, García L.** Cryptosporidiasis. *Clin Laborat Med* 1991; 11(4): 873.
 49. **Olsen W.** Parasitología animal. 2ª ed. Barcelona: Argos, 1990.
 50. **Wittner M, Tanowitz H, Weiss L.** Parasitic infections in AIDS patients. *Inf Dis Clin North Am* 1993; 7(3): 569.
 51. **Mannheimer S, Soave R.** Protozoal infections in patients with AIDS. *Inf Dis Clin North Am* 1994; 8(2): 483.
 52. **Ortega Y, Sterling C, Gilman R, Cama V, Díaz F.** Cyclospora species a new protozoan pathogen of humans. *N Engl J Med* 1993; 328(18): 1308.
 53. **Ortega Y, Gilman R, Sterling C.** A new coccidian parasite (*Apicomplexa: Eimeriidae*) from humans. *J Parasitol* 1994; 80(4): 625.
 54. **Melvin D, Brooke M.** Métodos de laboratorio para diagnóstico de parasitosis intestinales. México: Interamericana, 1971.
 55. **Van Gool T, Canning E, Dankert J.** An improved practical and sensitive technique for the detection of microsporidian spores in stool. *Trans Royal Soc Trop Med Hyg* 1994; 88: 189.
 56. **World Health Organization.** The biology of malaria parasites. Ginebra: WHO, 1987. Serie Inf Téc, 743.
 57. **Organización Mundial de la Salud.** Progresos en la quimioterapia del paludismo. Ginebra: OMS, 1984. Serie Inf. Téc. N° 711.
 58. **World Health Organization.** Quimioterapia práctica del paludismo. Ginebra: WHO, 1990, Serie Inf Téc, 805.
 59. **Krogstad D, Warren P, Ellis W, Eynes J, Williams F.** Efflux of chloroquine from *P. falciparum*: mechanism of chloroquine resistance. *Science* 1987; 238: 1283-5.
 60. **Lacaz C, Porto E, Martins J.** Micología Médica. 7ª ed. San Pablo: Sarvier, 1984.
 61. **Berenguer J.** Diagnóstico de laboratorio de la criptococosis. *Rev Iberoam Micología* 1996; 13: S82-3.
 62. **Mallolas J.** Tratamiento y profilaxis de las infecciones por *Cryptococcus* en pacientes infectados por VIH. *Rev Iberoam Micol* 1996; 13: S84-7.
 63. **Carta médica.** Fármacos para el Sida e infecciones asociadas. *Medical Letter* 1997; 37(959): 7-14.
 64. **LeDuc J.** World Health Organization Strategy for Emerging Infectious Diseases. *JAMA* 1996; 275: 318-20.