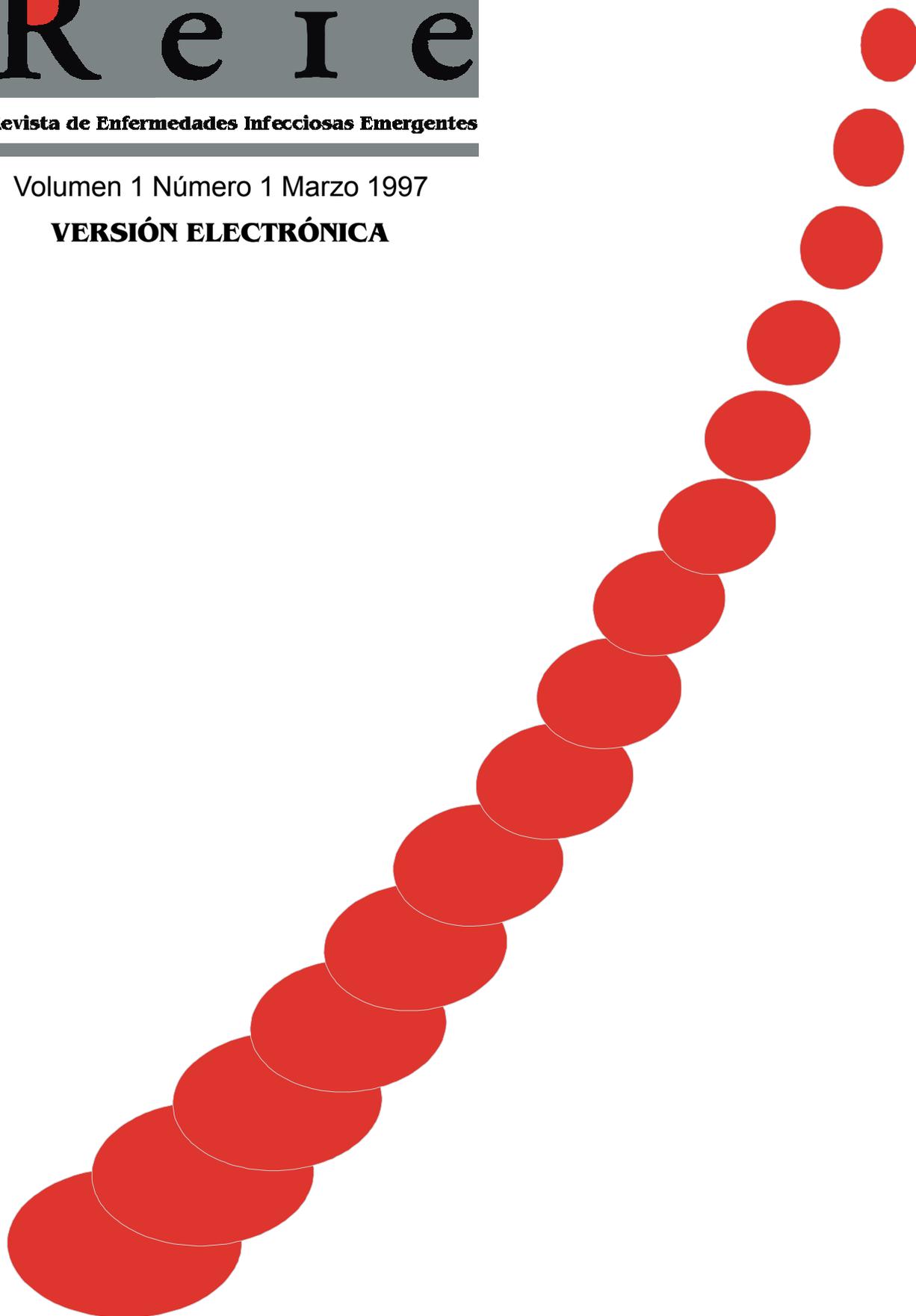


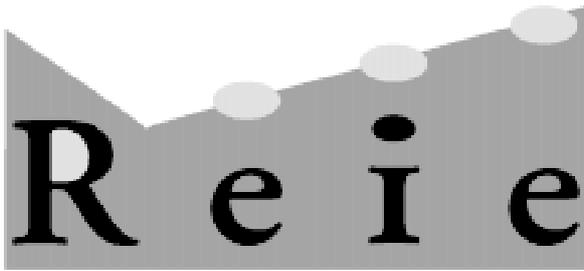
Revista de Enfermedades Infecciosas Emergentes

Volumen 1 Número 1 Marzo 1997

VERSIÓN ELECTRÓNICA

ISSN (en trámite)





Revista de Enfermedades Infecciosas Emergentes

(Versión Electrónica)

Año 1 Número 1 Marzo 1997

ISSN En trámite

Director y Editor Jefe

Nestor Oscar Stanchi

Editor

Pablo Eduardo Martino

Director Honorario

Roberto A. Cacchione

Comité de Redacción

N.O.Stanchi
P.E.Martino
E.F.Pennimpede
R.de Torres

Consultores

Astarloa Laura, Argentina;
Benetucci Jorge, Argentina;
Bianchini Hebe, Argentina;
Caffarena Roberto, Uruguay;
Capano Francisco, Uruguay;
Carballal Guadalupe, Argentina;
de Torres Ramón, Argentina;
Farinati Alicia, Argentina;
Gimeno Emilio, Argentina;
Gómez Carlos, Argentina;
Kantor Isabel, Argentina;
Leardini Nélide, Argentina;
Manzulo Alfredo, Argentina;
Margni Ricardo, Argentina;
Martino Olindo, Argentina;
Montero Gei Fernando, Costa Rica;
Moras Eduardo, Argentina;
Negroni Ricardo, Argentina;
Parma Alberto Ernesto, Argentina;
Pennimpede Enrique, Argentina;
Ratto Lina, Perú;
Sánchez C. María, Chile;
Somma-Moreira Raúl E., Uruguay;
Zorzópulos Jorge, Argentina.

Revista de
Enfermedades Infecciosas Emergentes

Editor Responsable: Nestor Oscar Stanchi
E-mail del director y editor jefe: stanchi@fcv.medvet.unlp.edu.ar.
E-mail del Editor: pmartino@fcv.medvet.unlp.edu.ar

La Revista de Enfermedades Infecciosas Emergentes (REIE) se publica regularmente cuatro veces al año en marzo, julio, setiembre, y diciembre.

Las opiniones expresadas por los autores que contribuyen a esta revista no reflejan necesariamente las opiniones de este medio, ni de las entidades que la Auspician o de las instituciones a que los autores pertenecen.

Queda prohibida la reproducción total o parcial por cualquier metodología actual o a crearse del material impreso en esta revista sin el consentimiento expreso del Editor. El uso de nombres comerciales está destinado únicamente para la identificación y no implica el respaldo directo, o indirecto del Ministerio de Salud de la Nación Argentina ni de los países respectivos de donde provengan los trabajos. Tampoco se garantizan ni respaldan los productos promocionados en los avisos de publicidad.

Los editores no se responsabilizan por la exactitud de las traducciones, las que se realizan con el solo fin de facilitar la lectura de los profesionales de lengua hispana.

Traducciones con autorización del Editor de Emerging Infectious Diseases, Centers for Disease Control, Atlanta, Georgia.

Acceso Electrónico a Traducciones de Emerging Infectious Diseases

Si Ud. tiene acceso a Internet, puede recuperar los *artículos traducidos* de la revista electrónicamente mediante el protocolo de traslado de archivo (File Transfer Protocol) (FTP anónimo). Las traducciones están disponibles en formato de archivo: ASCII que no contiene figuras en la dirección

<ftp://ftp.unlp.edu.ar/pub/EID>

Para más información sobre cómo recibir Enfermedades Infecciosas Emergentes (traducciones solamente) electrónicamente, enviar un e-mail a stanchi@fcv.medvet.unlp.edu.ar. Autorizada la reproducción de las traducciones con fines académicos-docentes mencionando la fuente.

© Prpietario N.O. Stanchi
Dirección: CC 741 (1900)
La Plata, Buenos Aires, Argentina.
TELE/FAX: 54-21-579806

Diagramación:
Carlos Grisóla

Colaboración Editorial y revisión:
Nora B. Vázquez
Daniel O. Arias

Registro Nacional de la Propiedad Intelectual
(Ley 11.723)
ISSN en trámite.

La Revista de Enfermedades Infecciosas Emergentes REIE intenta difundir los conocimientos producidos en el campo de las enfermedades infecciosas nuevas y emergentes, creando un foro de discusión para los países de habla hispana. REIE contribuirá mediante traducciones autorizadas de la revista Emerging Infectious Diseases (CDC) y trabajos producidos en latinoamérica a dar una dura lucha contra estas enfermedades.

Nota de la Versión Electrónica: La versión electrónica de REIE puede diferir ligeramente de la versión impresa. Cuando se realicen referencias a esta revista deberá aclararse como REIE (Version Electrónica), haciendo mención de su ubicación en el <ftp://ftp.unlp.edu.ar/pub/EID>.

Contenidos

Editorial

Perspectivas

*Infecciones Emergentes: Adelantándose a la Curva.

David Satcher.

*Factores en la Emergencia de las Enfermedades Infecciosas.

(HIV, Hantavirus, Enfermedad de Lyme, Síndrome urémico hemolítico, Dengue, Ebola.).

Stephen S. Morse.

Resumen

*Desenredando los Misterios Asociados con la enfermedad por Rasguño de Gato, Angiomatosis Bacilar, y Síndromes Relacionados.

Russell Regnery y Jordan Tappero.

Cartas al Editor

*Un Brote de infección por *Shigella sonnei* asociada con el Consumo de Lechuga Iceberg.

J.A. Frost, M.B. McEvoy, C.A. Bentley, Y. Andersson, y B. Rowe.

*¿Enfermedad de Lyme en Australia? - Todavía a Probarse!

Richard C. Russell.

*Un Nuevo Morbillivirus de la Neumonía equina y su transmisión a Humanos.

Keith Murray, Russell Rogers, Linda Selvey, Paul Selleck, Alex Hyatt, Allan Gould, Laurie Gleeson, Peter Hooper, and Harvey Westbury.

*** Traducciones de Emerging Infectious Diseases
CDC Vol I. N 1., 1995.**

Editorial

Según los informes de la OMS, aproximadamente 50.000 hombres, mujeres y niños mueren todos los días en el mundo a causa de las enfermedades infecciosas, al menos 17 millones de personas murieron por ellas el último año. De este informe se desprende también que, por lo menos 30 enfermedades infecciosas nuevas han surgido en los últimos 20 años y ahora juntas amenazan la salud de centenares de millones de personas. Para muchas de estas enfermedades, no hay tratamiento, cura o vacuna.

A pesar de que en un futuro cercano enfermedades como la poliomielitis, la lepra, la enfermedad del verme de guinea y el tétanos neonatal pasarán a ser, como la viruela, enfermedades del pasado; otras como la malaria y la tuberculosis han regresado para causar estragos en muchas partes del mundo.

Enfermedades como el HIV/SIDA, la encefalopatía espongiforme bovina (BSE o «enfermedad de la vaca loca»), la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y otras nuevas enfermedades altamente infecciosas tales como la fiebre hemorrágica del Ébola, los hantavirus, *E. coli* enterohemorrágica han emergido con una tasa sin precedentes. Los antibióticos que hasta ahora habían sido la solución a muchas enfermedades infecciosas se muestran cada vez menos efectivos debido al aumento de resistencia bacteriana. Además, no se deben dejar de lado datos que responsabilizan a virus y bacterias como generadores de cáncer en el hombre.

No hay que olvidar tampoco el riesgo que supone el aumento de los viajes internacionales aéreos, para que algunas de estas enfermedades se diseminen en días o incluso en horas de un continente a otro.

El Informe Mundial de Salud de 1996 muestra que nos encontramos al borde de una crisis global en enfermedades infecciosas. Es importante que se tome conciencia que ningún país está a salvo de ellas ni puede ignorar afrontar su amenaza por más tiempo. Esto nos hace pensar que «la única respuesta a una amenaza global es una respuesta global». Por tal razón, es importante que las investigaciones sobre enfermedades emergentes y sus nuevas formas de controlarlas sean objeto de promoción y apoyo. Estos logros son imposibles sin un esfuerzo internacional dedicado a crear conciencia y estimular acciones en el control de estas enfermedades.

La **Revista de Enfermedades Infecciosas Emergentes REIE** intenta difundir los conocimientos producidos en el campo de las enfermedades infecciosas nuevas y emergentes, creando un foro de discusión para los países de habla hispana, para sumarse así a esta batalla contra las enfermedades infecciosas. Estamos seguros que **REIE** contribuirá mediante traducciones autorizadas de la revista *Emerging Infectious Diseases* (CDC) y trabajos producidos en latinoamérica a dar una dura lucha contra estas enfermedades.

Editor en Jefe

Infecciones Emergentes

Adelantándose a la Curva

El inicio de la historia de las enfermedades infecciosas estuvo caracterizado por súbitos brotes impredecibles, frecuentemente de proporción epidémica. Los adelantos científicos de fines del siglo XIX y principios del XX concluyeron en la prevención y control de muchas enfermedades infecciosas, particularmente en países industrializados. A pesar de estas mejoras en la salud, los brotes de enfermedades infecciosas continúan ocurriendo, y surgen nuevas infecciones. Desde 1987, el «Institute of Medicine» (IOM) del «National Academy of Science's» ha publicado tres informes que han identificado a la erosión de la infraestructura de salud pública entre los factores que contribuyen a las enfermedades infecciosas nuevas y reemergentes. En asociación con muchas organizaciones privadas y públicas en los Estados Unidos y extranjeras, los «Centers for Disease Control and Prevention» (CDC) han desarrollado un plan estratégico que enfoca las prioridades que ubica en primer lugar en el informe del IOM y sirve como una guía para el CDC y sus participantes para combatir las amenazas de microorganismos emergentes a la salud. La vigilancia basada en el laboratorio, mejores redes de comunicación, y los mejoramientos en la infraestructura de salud pública son la piedra angular de la estrategia.

David Satcher, M.D., Ph.D.

Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA

«Nada en el mundo de las cosas vivas se fija permanentemente.»

Hans Zinnser — Rats, Lice and History, 1935



La Historia de las Enfermedades Infecciosas

Las enfermedades infecciosas han sido una plaga para el ser humano desde el amanecer de la civilización (1-5). La historia de estas enfermedades brinda una perspectiva valiosa para evaluar las tendencias actuales.

El ser humano se presume que se ha originado en climas tropicales y ha sido afectado por las mismas enfermedades parasitarias de otros primates en esas áreas. Cuando disminuyó el alimento disponible, los cazadores primitivos emigraron a zonas templadas que estaban libres de parásitos tropicales. Los historiadores especulan que los seres humanos estaban relativamente seguros contra las enfermedades infecciosas durante este período. Luego, sin embargo, como la agricultura comenzó a proveer una porción considerable de la dieta humana, las poblaciones se estabilizaron y crecieron. Eventualmente, las poblaciones alcanzaron un tamaño que permitiría la diseminación de microorganismos infecciosos en forma permanente de persona a persona. Con este modo de transmisión ahora establecido, las enfermedades infecciosas pronto llegaron a difundirse. Los orígenes exactos de muchos agentes infecciosos permanecen oscuros, pero con el advenimiento de las grandes poblaciones, los humanos llegaron eventualmente a ser reservorios estables de muchos agentes. Los animales infectados, el alimento y el agua contaminados fueron fuentes adicionales de microorganismos infecciosos.

La diseminación de enfermedades infecciosas se intensificó con el progreso de las civilizaciones. Las caravanas de comerciantes llevaron nuevos patógenos a poblaciones susceptibles e insospechadas. Los exploradores y luego los ejércitos conquistadores transmitieron microorganismos infecciosos a otros continentes. Las ratas y otros animales que viajaban en los buques, como «polizones», y que descendían de éstos cuando estaban amarrados en los puertos, diseminaron pulgas, piojos, y patógenos mortales al nuevo mundo. Las epidemias esporádicas de peste, viruela, tifo, y sarampión desolaron a las ciudades, diezmaron a los ejércitos, y alteraron el curso de la historia.



Los Descubrimientos del siglo XIX condujeron al Control y Prevención de las Enfermedades Infecciosas

El Control de muchas enfermedades infecciosas llegó a ser posible con el trabajo experimental de Robert Koch y Louis Pasteur y la introducción de la teoría del germen en la enfermedad. Con las técnicas bacteriológicas de cultivo llegó la identificación y el aislamiento de agentes etiológicos, mientras que la identificación y el cultivo de virus llegó a estar disponible algunas décadas después. Se identificaron los reservorios de microorganismos y sus ciclos de vida; se describieron la epidemiología y la historia natural de muchas enfermedades infecciosas, y se iniciaron exitosas medidas de control. A esto siguió el tratamiento del agua, el control de vectores, y los programas de control de roedores. Por el comienzo del siglo XX, los principios de vacunación, establecidos empíricamente por Edward Jenner más de 100 años antes, comenzaron a realizarse formalmente. Se descubrieron los antibióticos, y se desarrollaron los desinfectantes. Conjuntamente, estas medidas de control disminuyeron dramáticamente la incidencia y prevalencia de muchas enfermedades infecciosas y su tasa de mortalidad. La primer parte de este siglo es vista adecuadamente como una edad de oro en salud pública.



Las Enfermedades infecciosas nuevas y emergentes. Un Problema contemporáneo

Comparando con generaciones previas, poseemos actualmente una base científica enorme, y la tasa de adquisición de nueva información sobre las enfermedades infecciosas es históricamente alta. Además, gracias a efectivos programas de inmunización de la niñez, incluyendo la Iniciativa de Inmunización de la Niñez del Presidente (EEUU), muchas enfermedades infecciosas están bajo control, particularmente en el mundo industrializado. La eliminación de la viruela en 1977 se posicionó como un logro en la lucha contra las enfermedades infecciosas. Sin embargo, muchas enfermedades infecciosas han persistido y han mostrado una capacidad notable de

reemergencia después de largos períodos de estabilidad. Por lo tanto, debemos ser siempre cuidadosos de la tendencia natural cíclica de las enfermedades.

Una revisión cuidadosa de las enfermedades infecciosas muestra un equilibrio frágil entre el ser humano y los microorganismos infecciosos. Todavía las enfermedades infecciosas son endémicas y están mantenidas por uno o varios reservorios de agentes que son potenciales para una rápida y amplia diseminación. Las enfermedades infecciosas permanecen como la causa principal de muerte en el mundo, a pesar que el Código Internacional de Enfermedades pone a muchas enfermedades infecciosas en otras categorías. Por ejemplo, la cirrosis y la meningitis se clasifican como enfermedades del hígado y sistema nervioso, respectivamente, y sólo el 17% de las muertes atribuibles a las infecciones se incluyen realmente en el código para las enfermedades parasitarias e infecciosas (6). En los Estados Unidos, cada año, aproximadamente el 25% de visitas médicas son atribuibles a enfermedades infecciosas, con costos directos e indirectos, incluyendo los correspondientes para las infecciones del virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) y enfermedades relacionadas, estimados en más de \$120 billones (7).

Las personas que viven en climas tropicales son todavía tan vulnerables a enfermedades infecciosas como lo eran sus ancestros recientes. Cada año más de un millón de niños muere de malaria en el África sub sahariana solamente (8); a través del mundo, aproximadamente 200 millones de personas tiene schistosomiasis (9), y cada año 35-60 millones contraen dengue (10). Además, las enfermedades infecciosas y sus problemas asistenciales no están restringidos a climas tropicales. Por ejemplo, se estima que 600.000 casos de neumonía ocurren en los Estados Unidos cada año y se producen 25.000 a 50.000 muertes (11). Más de 10.000 casos de difteria han ocurrido en Rusia desde 1993 a causa de niveles inadecuados de inmunización (12). A pesar de ser un siglo de progreso científico, las enfermedades infecciosas todavía ocasionan un sufrimiento humano enorme, reducen los escasos recursos, impiden el desarrollo económico y social, y contribuyen a la inestabilidad global. El potencial de una diseminación aún mayor surge como una amenaza continua.

Los recientes brotes resaltan la potencialidad de la aparición súbita de enfermedades infecciosas en poblaciones actualmente no afectadas. En los Estados Unidos, la contaminación del abastecimiento de agua municipal en Milwaukee, Wisconsin, en 1993 resultó en un brote de cryptosporidiosis que afectó en forma estimada a unas 400.000 personas; en donde aproximadamente 4.400 personas requirieron hospitalización (13). En el decenio de 1990, el cólera epidémico reapareció en las Américas, después de estar ausente por aproximadamente un siglo; desde 1991 a Junio de 1994 se informaron más de un millón de casos y aproximadamente 10.000 muertes (14). Du-

rante el decenio de 1980, la tuberculosis reemergió en los Estados Unidos después de décadas de declinación, y las cepas resistentes a las drogas han hecho más difícil su control (15,16). La preponderancia creciente de cepas antibiótico-resistentes de gonococos, neumococos, enterococos, y estafilococos pronostican otros serios fracasos de control y tratamiento. Podrían darse muchos otros ejemplos de infecciones emergentes (17,18).

Restan por identificarse las nuevas enfermedades infecciosas, frecuentemente con un impacto desconocido a largo plazo en la salud pública. La tabla 1 enumera las enfermedades importantes o los agentes etiológicos identificados en los últimos 20 años (19-41). Nuevos agentes se agregan regularmente a la lista, particularmente con la disponibilidad de técnicas de amplificación de ácidos nucleicos para detectar e identificar de otra manera a microorganismos no cultivables (40, 42).

En algunos casos, los agentes etiológicos se han identificado como las causas de síndromes o enfermedades conocidas (p. ej., rotavirus, parvovirus, virus linfotrópico humano de células T I y II (HTLV I/II), y herpesvirus humano tipo 6, (HHV-6); en otros casos, las enfermedades llegaron a ser mejor reconocidas o definidas (p. ej., enfermedad de los Legionarios, enfermedad de Lyme, ehrlichiosis humana). Todavía otros son enteramente nuevos: con algún paralelismo a épocas medievales, una enfermedad anteriormente desconocida y mortífera, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), originado de fuentes inciertas en una parte del mundo, llegó a diseminarse globalmente; con una tasa que habría sido impensable en tiempos medievales. Claramente, la historia completa de las enfermedades infecciosas resta todavía por ser escrita.

TABLA 1
Agentes Etiológicos Importantes,
Enfermedades Infecciosas Identificadas Desde 1973 *

Años	Agente	Enfermedad	Referencia
1973	Rotavirus	Causa más importante de diarrea en el mundo	19
1975	ParvovirusB19	Quinta enfermedad. Crisis aplástica en anemia hemolítica crónica	20
1976	<i>Cryptosporidium parvum</i>	Enterocolitis aguda	21
1977	Ebola virus	Fiebre hemorrágica de Ebola	22
1977	<i>Legionella pneumophila</i>	Enfermedad de los Legionarios	23
1977	Hantaan virus	Fiebre hemorrágica con síndrome renal (HFRS)	24
1977	<i>Campylobacter</i> sp.	Patógenos entéricos distribuidos globalmente	25
1980	Human T-cell lymphotropic virus-I (HTLV I)	Leucemia-linfoma de células T	26
1981	<i>Staphylococcus</i> toxina	Síndrome tóxico asociado al uso de tampón	27
1982	<i>Escherichia coli</i> O157:H7	Colitis hemorrágica, síndrome urémico hemolítico	28
1982	HTLV II	Leucemia de células «Hairy»	29
1982	<i>Borrelia burgdorferi</i>	Enfermedad de Lyme	30
1983	Human immuno-deficiency virus (HIV)	Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida (SIDA)	31
1983	<i>Helicobacter pylori</i>	Úlcera gástrica	32
1988	Human herpesvirus-6 (HHV-6)	Roséola <i>subitum</i>	33
1989	<i>Ehrlichia chaffeensis</i>	Ehrlichiosis humana	34
1989	Hepatitis C	Hepatitis no-A no-B transmitida parenteralmente	35
1991	Guanarito virus	Fiebre hemorrágica Venezolana	36
1992	<i>Vibrio cholerae</i> O139	Nueva cepa asociada con el cólera epidémico	37
1992	<i>Bartonella</i> (= <i>Rochalimaea</i>) <i>henselae</i>	Enfermedad por arañazo de gato, angiomatosis bacilar	38/39
1993	Hantavirus	síndrome pulmonar	40
1994	Sabiá virus	Fiebre hemorrágica del Brasil	41

* Recopilado por el personal del CDC. Las fechas de descubrimiento se asignan en base al año en que se informó del aislamiento o de la identificación del agente etiológico.



Adelantándose a la Curva

La tendencia inquietante de las enfermedades infecciosas de reciente aparición no ha sido reconocida, y su similitud con las tendencias de las enfermedades antiguas con consecuencias globales inmensas no han sido notificadas. La responsabilidad primaria para dirigir las enfermedades infecciosas nuevas y reemergentes se deposita firmemente en los custodios de la salud pública. Desde luego, la máxima fundamental de la salud pública debe orientar programas de prevención: la salud del individuo estará mejor asegurada manteniendo o mejorando la salud de la comunidad entera. La función de núcleo necesario para asegurar la salud pública se definió en la «*National Academy of Science's Institute of Medicine*» (IOM) en el informe sobre «*El Futuro de la Salud Pública*»(43):

***Evaluación de la condición de salud, riesgos, y servicios**

***Desarrollo de política de salud**

***Asegurar la calidad de atención en Salud**

Vigilancia (evaluación) es la condición *sine qua non* de los programas de prevención de las enfermedades infecciosas; sin embargo, para que la vigilancia sea efectiva debe ser específica. Considerar, por ejemplo, la vigilancia de la hepatitis viral. Sólo después que diversos agentes de la hepatitis viral se identificaron y los ensayos de laboratorios específicos estuvieron disponibles, fue posible explicar las tendencias en la prevalencia de la enfermedad y establecer los principios epidemiológicos subrayando los diferentes modos de transmisión. Las pruebas específicas de laboratorio son también la base de los programas de muestreo que garantizan la seguridad del abastecimiento de sangre contra la hepatitis B y hepatitis C. La vigilancia agente-específica es un componente crítico de muchos programas de inmunización. Las vacunas a *Haemophilus influenzae* tipo b, (Hib), por ejemplo, se desarrollaron en respuesta a la vigilancia basada en el laboratorio que identificó al Hib como una causa importante de enfermedad invasiva en niños. La eficacia en la campaña de vacunación contra el Hib en los Estados Unidos ha sido dramática (Figura 1). Enfoques similares asegurarán una fórmula apropiada para el desarrollo de otras vacunas. El monitoreo de la resistencia antibiótica es otro ejemplo importante del valor de la vigilancia basada en el laboratorio. Dentro de este contexto, los descubrimientos de nuevos agentes etiológicos y de enfermedades (Tabla 1) son razones para el optimismo. El potencial para mejorar la evaluación y la prevención de ésta y otras enfermedades ahora descubiertas recuerda a la de los años de Koch y Pasteur.

No podemos maximizar el papel de la ciencia del comportamiento en nuestro esfuerzo para «seguir adelantándose a la curva» con las infecciones emergentes. Teniendo la ciencia o el laboratorio tecnología no es suficiente para controlar las enfermedades infecciosas, a menos que podamos influir sobre la gente para que modifique su manera de comportarse tal que minimice la transmisión de las infecciones y aumente al máximo los esfuerzos de intervenciones médicas. Por ejemplo, si bien el HIV/SIDA no tiene una vacuna o cura, es casi enteramente evitable. Para mucha gente, sin embargo, reducir el riesgo de infección para el HIV requiere cambios importantes en el estilo o comportamiento de vida. Debemos usar nuestro conocimiento de comportamiento humano como ayuda a la gente para que cambie su estilo de vida y prevenga la enfermedad.

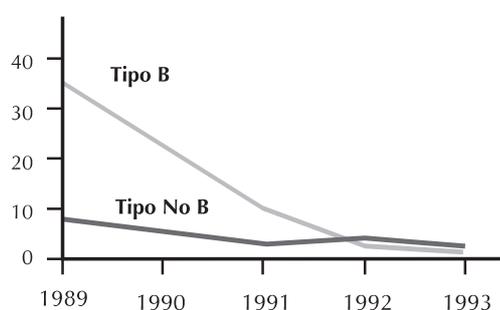


Fig1. Tasa* de incidencia de enfermedad ajustada de *Haemophilus influenzae* tipo b y tipo no b detectados a través del sistema de vigilancia** basados en laboratorio en niños menores de 5 años en USA 1989-1993.

*Tasa: por 100.000 niños menores de 5 años.

**Area de vigilancia de población: de 10,4 millones en cuatro estados (tres condados en el área de la Bahía de San Francisco, 8 condados en el área metropolitana de Atlanta, 4 condados en Tennessee, y el estado de Oklahoma).

Fuente: CDC Progress Towards elimination of *Haemophilus influenzae* type b disease among infants and children. United States, MMWR 1994;43:144-8.

Otra ilustración de la necesidad de usar la ciencia del comportamiento es el problema de la resistencia a antibióticos. En gran medida, este problema está relacionado con el comportamiento tanto de médicos como de pacientes. Los médicos continúan usando antibióticos inapropiadamente, y los pacientes continúan exigiendo el tratamiento de antibióticos cuando no está indicado, por ejemplo, para el resfrío común. Con los cambios sociales y de las instituciones, hoy día las prisiones y los centros de salud están más densamente poblados, y la diseminación de enfermedades infecciosas está exacerbada. Para poblaciones sin hogar y droga-dependientes, completar un tratamiento de 6 a 9 meses para la tuberculosis es difícil, y el fracaso para completar la terapia aumenta el riesgo de resistencia a las drogas de la tuberculosis en la comunidad.

Microbiólogos, especialistas en enfermedades infecciosas, y otros científicos clínicos y básicos deben colaborar con los científicos del comportamiento en un esfuerzo interdisciplinario para prevenir y controlar las infecciones emergentes.

«*El Futuro de la Salud Pública*» pone énfasis en la relación de la salud pública y los programas de prevención de las enfermedades infecciosas. Las mejoras de infraestructura deben llegar a ser una prioridad nacional: seguramente están entre las prioridades topes del CDC. Se necesitan particularmente mejoras en la vigilancia de las enfermedades infecciosas (44). Son también prioridades del CDC enriquecer la capacidad para responder a amenazas urgentes a la salud y desarrollar estrategias de prevención por toda la nación. Para combatir las enfermedades infecciosas nuevas y reemergentes, el CDC en colaboración con otras agencias federales, departamentos locales de estado de salud, instituciones académicas, sociedades profesionales, organizaciones internacionales, y expertos en las enfermedades infecciosas de salud pública y microbiólogos médicos desarrollaron un plan de Riesgo en Enfermedades Infecciosas Emergentes: «*Addressing Emerging Infectious Disease Threats: A Prevention Strategy for the United States*» (7). El plan tiene cuatro metas importantes:

***La vigilancia y respuesta:** detecta, investiga rápidamente, y monitorea los patógenos emergentes, las enfermedades que ellos ocasionan, y los factores que influyen en su emergencia.

***La investigación aplicada** integra la ciencia del laboratorio y la epidemiología para perfeccionar las prácticas de salud pública.

***La prevención y el control** mejora la comunicación de la información de salud pública sobre enfermedades emergentes y asegura la implementación puntual de estrategias de prevención.

***La infraestructura** fortalece la infraestructura local, estatal, y federal de la salud pública para apoyar la implementación de programas de vigilancia, control y prevención.

El plan del CDC brinda la estructura de la agencia para trabajar en colaboración con sus muchos socios con el fin de identificar las problemáticas en las tendencias de las enfermedades infecciosas.

La necesidad de implementar planes del CDC es urgente, dada la naturaleza sumamente dinámica de las enfermedades y la complejidad de factores que contribuyen a las enfermedades emergentes; estos se plantearon en forma detallada en el informe de Infecciones Emergentes del IOM en 1992: Amenazas microbianas a la Salud en los Estados Unidos (45) y se discuten en un artículo de Stephen S. Morse, Ph.D., en este número. El informe del IOM concluye

que las enfermedades infecciosas deben considerarse como un componente de una ecología global dinámica y compleja, que se forma y que se alimenta de tecnología, cambios sociales, económicos, ambientales, por no mencionar adaptación y cambio microbianos.

Claramente, se necesitan coaliciones más amplias, y la comunicación debe mejorarse si nosotros estamos delante de la curva. Esta nueva revista es parte de la estrategia total para prestar atención a través del mundo a las infecciones emergentes y mejorar la comunicación. Dada la multiplicidad de factores que contribuyen a las enfermedades emergentes, se presentarán los conceptos relevantes de profesionales de múltiples disciplinas y diseminará la información sobre enfermedades infecciosas emergentes a fin de desarrollar y aplicar intervenciones ecológicamente aceptables que beneficiarán a la humanidad. La prevención y el control de enfermedades infecciosas nuevas y emergentes depende de la participación de científicos y otros profesionales en los sectores privados y públicos.

Aunque hay muchas similitudes entre nuestra vulnerabilidad a las enfermedades infecciosas y el de nuestros antecesores, hay una diferencia: nosotros tenemos el beneficio de un amplio conocimiento científico. Finalmente, nuestro éxito en combatir las enfermedades infecciosas dependerá de cuan bien usemos la información disponible. Un informe reciente del «Carnegie Commission Science, Technology Government for a Changing World», brinda aportes valiosos al respecto (46). Comentando en la «Cumbre de Tierra» en Río de Janeiro en 1992, el informe enfatiza la necesidad de cambiar las «manifestaciones de cambios ambientales en el aire, tierra, agua, y plantas y reino animal hasta las causas que ocasionan esos cambios». Desde luego, el consejo de que el informe desafía a todos «nuestra capacidad para generar, integrar, diseminar, y aplicar el conocimiento determinará la perspectiva humana en el siglo XXI.»

El Dr. Satcher es el director del «Centers for Disease Control and Prevention», Atlanta, Georgia. Fue presidente del «Meharry Medical College, Nashville, Tennessee», desde 1982 a 1993 y anteriormente fue miembro del «King-Drew Medical Center» y el «UCLA School of Medicine», Los Angeles, California.



Referencias

1. Zinsser H. Rats, lice and history. Boston: Little, Brown, and Company, 1935.
2. Hopkins DR. Princes and peasants: smallpox in history. Chicago: University of Chicago Press, 1983.
3. Bollet AJ. Plagues and poxes. New York: Demos Publications, 1987.
4. Burnet M, White DO. Natural history of infectious disease. London: Cambridge University Press, 1972.
5. McNeill WH. Plagues and peoples. Garden City, New York: Anchor Press / Doubleday, 1976.
6. Bennett JV, Holmberg SD, Rogers MF, Solomon SL. Infectious and parasitic diseases. In: Amler RW, Dull HB, editors. Closing the gap: the burden of unnecessary illness. New York: Oxford University Press, 1987.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Addressing emerging infectious disease threats: a prevention strategy for the United States. Atlanta, Georgia: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 1994.
8. World Health Organization. Severe and complicated malaria. Trans R Soc Trop Med Hyg 1990; 84: Supp 2:1-65.
9. World Health Organization. Tropical disease research: progress 1991-92 — Eleventh Programme Report of the UNDP / World Bank, WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR). Geneva: World Health Organization, 1993.
10. Gubler DJ. Vector-borne diseases. In: Encyclopedia of the environment. New York: Houghton Mifflin Co., 1994.
11. Marston BJ, Plouffe JF, Breiman RF, et al. Preliminary findings of a community-based pneumonia incidence study. In: Barbaree JM, Breiman RF, Dufour AP, editors. *Legionella*: current status and emerging perspectives. Washington, D.C.: American Society for Microbiology, 1993.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Diphtheria outbreak — Russian Federation, 1990-1993. MMWR 1993; 42:840-1, 847.
13. MacKenzie WR, Hoxie NJ, Proctor ME, et al. A massive outbreak in Milwaukee of *Cryptosporidium* infection transmitted through the public water supply. N Engl J Med 1994; 331:161-7.
14. Organización Panamericana de la Salud. El cólera en las Américas. Informe No. 10; Junio 1994.
15. Centers for Disease Control and Prevention. Expanded tuberculosis surveillance and tuberculosis morbidity — United States 1993. MMWR 1994; 43:361-6.
16. Centers for Disease Control and Prevention. Multidrug-resistant tuberculosis in a hospital — Jersey City, New Jersey, 1990-1992. MMWR 1994; 43:417-9.
17. Murphy FA. New, emerging, and reemerging infectious diseases. Adv Virus Res 1994; 43:1-52.
18. Morse SS, editor. Emerging viruses. New York: Oxford University Press, 1993.
19. Bishop RF, Davidson GP, Holmes IH, Ruck BJ. Virus particles in epithelial cells of duodenal mucosa from children with acute non-bacterial gastroenteritis. Lancet 1973; 2:1281-3.
20. Cossart YE, Field AM, Cant B, Widdows D. Parvovirus-like particles in human sera. Lancet 1975; 1:72-3.
21. Nime FA, Burek JD, Page DL, Holscher MA, Yardley JH. Acute enterocolitis in a human being infected with the protozoan *Cryptosporidium*. Gastroenterology 1976; 70: 592-8.
22. Johnson KM, Webb PA, Lange JV, Murphy Isolation and partial characterization of a new virus causing acute haemorrhagic fever in Zaire. Lancet 1977; 1:569-71.
23. McDade JE, Shepard CC, Fraser DW, Tsai TR, Redus MA, Dowdle WR, Laboratory Investigation Team. Legionnaires' disease. 2: Isolation of a bacterium and demonstration of its role in other respiratory disease. N Engl J Med 1977; 297:1197-1203.
24. Lee HW, Lee PW, Johnson KM. Isolation of the etiologic agent of Korean hemorrhagic fever. J Infect Dis 1978; 137:298-308.
25. Skirrow MB. *Campylobacter* enteritis: a new disease. Br Med J 1977; 2:9-11.
26. Poesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD, Gallo RC. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. Proc Natl Acad Sci 1980; 77: 7415-9.
27. Schlievert PM., Shands KN, Gan BB, Schmid GP, Nishimura RD. Identification and characterization of an exotoxin from *Staphylococcus aureus* associated with toxic shock syndrome. J Infect Dis 1981; 143:509-16.
28. Riley LW, Remis RS, Helgerson SD, et al. Hemorrhagic colitis associated with a rare *Escherichia coli* serotype. N Engl J Med 1983; 308:681-5.
29. Kalyanaraman S, Sarangadharan MG, Poesz B, Ruscetti FW, Gallo RC. Immunological properties of a type C retrovirus isolated from cultured human T-lymphoma cells and comparison to other mammalian retroviruses. J Virol 1981; 38:906-15.
30. Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF, Benach JL, Grunwaldt E, Davis JP. Lyme disease—a tick-borne spirochetosis?. Science 1982; 216:1317-9.
31. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome. Science 1983; 220:868-71.
32. Marshall B. Comment in: Lancet 1983; 1:1273-5.
33. Yamanishi K, Okuno T, Shiraki K, Takahashi M, Kondo T, Asano Y, Kurata T. Identification of human herpesvirus-6 as a causal agent for exanthem subitum. Lancet 1988; 1:1065-7.
34. Dawson JE, Anderson BE, Fishbein DB, Sanchez JL, Goldsmith CS, Wilson KH, Duntley CW. Isolation and characterization of an *Ehrlichia* sp. from a patient diagnosed with human ehrlichiosis. J Clin Microbiol 1991; 29: 2741-5.
35. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. Science 1989; 244:359-61.
36. Salas R, de Manzione N, Tesh RB, Rico-Hesse R, Shope RE, Betancourt A, Goday O, Bruzual R, Pacheco ME, Ramos B, Taibo ME, Tamayo JG, Jaimes E, Vasquez C, Araoz, F, Querales J. Venezuelan hemorrhagic fever. Lancet 1991; 338:1033-6.
37. World Health Organization. Epidemic diarrhea due to *Vibrio cholerae* non-01. Wkly Epidemiol Rec 1993; 68:141-2.
38. Regnery RL, Anderson BE, Clarridge JE III, Rodríguez-Barradas MC, Jones DC, Carr JH. Characterization of a novel *Rochalimaea* species, *R. henselae* sp. nov., isolated from blood of a febrile, human immunodeficiency virus-positive patient. J Clin Microbiol 1992; 30:265-74.
39. Welch DF, Pickett DA, Slater LN, Steigerwalt AG, Brenner DJ. *Rochalimaea henselae* sp. nov., a cause of septicemia, bacillary angiomatosis, and parenchymal bacillary peliosis. J Clin Microbiol 1992; 30:275-80.
40. Nichol ST, Spiropoulou CF, Morzunov S, Rollin PE, Ksiazek TG, Feldmann H, Sanchez A, Childs J, Zaki S, Peters, CJ. Genetic identification of a hantavirus associated with an outbreak of acute respiratory illness. Science 1993; 262:914-7.
41. Liseux T, Coimbra M, Nassar ES, Burattini MN, de Souza LT, Ferreira I, Rocco IM, daRosa AP, Vasconcelos PF, Pinheiro FP, et al. New arenavirus isolated in Brazil. Lancet 1994; 343:391-2.
42. Relman DA, Falkow S, LeBoit PE, Perkocho LA, Min K-W, Welch DF, Slater LN. The organism causing bacillary angiomatosis, peliosis hepatitis, and fever and bacteremia in immunocompromised patients. N Engl J Med 1991; 324:1514.
43. Institute of Medicine. The future of public health. Washington, D.C.: National Academy Press, 1988.
44. Berkelman RL, Bryan RT, Osterholm MT, LeDuc JW, Hughes JM. Infectious disease surveillance: a crumbling foundation. Science 1994; 264: 368-70.
45. Institute of Medicine. Emerging infections: microbial threats to health in the United States. Washington, D.C.: National Academy Press, 1992.
46. Malone TF. The institutions of science and the global prospect: the case of environment. In: Science, technology, and government for a changing world: the concluding report of the Carnegie Commission on Science, Technology, and Government. New York: Carnegie Commission, 1993.

Factores en la Emergencia de las Enfermedades Infecciosas

(HIV, Hantavirus, Enfermedad de Lyme, Síndrome urémico hemolítico,
Dengue, Ebola.)

Las enfermedades infecciosas «Emergentes» pueden definirse como infecciones nuevas que han aparecido en una población o han existido pero rápidamente aumentan en incidencia o distribución geográfica. Entre los ejemplos recientes están el HIV/SIDA, síndrome pulmonar por hantavirus, Enfermedad de Lyme, y síndrome urémico-hemolítico (una infección alimenticia ocasionada por ciertas cepas de Escherichia coli). Los factores específicos que precipitan a las enfermedades emergentes pueden identificarse en virtualmente todos los casos. Estos incluyen factores demográficos, ambientales, o ecológicos para la gente del lugar con un mayor contacto con un microorganismo no familiarizado anteriormente o con su hospedador natural o que promueve su diseminación. Estos factores aumentan la prevalencia; y este aumento, junto con la evolución de variantes microbianas y virales y la selección de resistencia a drogas, sugiere que las infecciones continuarán apareciendo y probablemente aumentarán, lo que refuerza la urgente necesidad del control para una vigilancia efectiva. El artículo del Dr. David Satcher y esta descripción inaugura «Perspectivas» una sección regular en esta revista destinada a presentar y desarrollar conceptos uniformes y estrategias para considerar a las infecciones emergentes y sus factores subyacentes. Los editores reciben, como contribuciones a la sección Perspectivas, descripciones, síntesis, y estudios de casos que vislumbren sobre como y por qué surgen las infecciones, y como pueden anticiparse y prevenirse.

Stephen S. Morse, Ph.D.

The Rockefeller University, New York, New York, USA

Las enfermedades infecciosas emergentes a lo largo de la historia han incluido algunas de las plagas más temidas del pasado. Las infecciones nuevas continúan surgiendo hoy, mientras muchas de las plagas antiguas están todavía con nosotros. Estos son problemas globales (William Foege, anterior director del CDC ahora en «Carter Center»), llamó «amenazas de enfermedad infecciosa global». Como fue demostrado por las epidemias de influenza, bajo circunstancias convenientes, una infección nueva primero aparece en cualquier lugar en el mundo y podría atravesar continentes enteros en días o semanas.

Podemos definir como infecciones «emergentes» a las que han aparecido nuevamente en la población, o que han existido pero rápidamente aumentan la incidencia o distribución geográfica (1,2). Los ejemplos recientes de enfermedades emergentes en partes diversas del mundo incluyen HIV/SIDA; el cólera clásico en Sudamérica y África; el cólera debido a *Vibrio cholerae* O139; la fiebre del Valle de Rift; el síndrome pulmonar por hantavirus; la Enfermedad de Lyme; y el síndrome urémico hemolítico, una infección alimenticia ocasionada por ciertas cepas de *Escherichia coli* (en los Estados Unidos, el serotipo O157:H7).

TABLA 2
Factores en la emergencia de la enfermedad infecciosa*

Factor	Ejemplos de Factores específicos	Ejemplos de enfermedades
Cambios ecológicos (incluyendo aquellos debido al desarrollo económico y uso de la tierra)	Agricultura, embalses, cambio en el ecosistema de aguas; deforestación/ reforestación; inundaciones/ sequía; hambrunas; cambios climáticos	Schistosomiasis (embalses); Fiebre de Valle de Rift (embalse, irrigación); Fiebre hemorrágica Argentina (agricultura); Hantaan (fiebre hemorrágica de Korea) (agricultura); síndrome pulmonar por hantavirus, sudoeste de US, 1993 (anomalías climáticas)
Comportamiento demográfico humano	Crecimiento de la población y migración (movimiento desde áreas rurales a ciudades); guerras o conflictos civiles; deterioro urbano; comportamiento sexual; utilización de droga intravenosa; uso de instalaciones de alta-densidad	Introducción del HIV; diseminación del dengue; diseminación del HIV y otras enfermedades sexualmente transmitidas
El comercio y viaje Internacional	El movimiento a través del mundo de mercaderías y gente; transporte aéreo	Malaria de «Aeropuerto»; diseminación de mosquitos vectores; hantavirus de las ratas; introducción del cólera en Sudamérica; diseminación de <i>V. cholerae</i> O139 Tecnología e Industria
La Globalización del suministro de comida	cambios en el procesamiento y empaque de comida; trasplante de órganos o tejidos; drogas que ocasionan inmunosupresión; uso generalizado de antibióticos Síndrome Urémico Hemolítico (E.coli)	contaminación de carne de hamburguesa), encefalopatía espongiiforme bovina; la transfusión-hepatitis asociada (hepatitis B, C), infecciones oportunistas en pacientes inmunosuprimidos, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob lotes de hormona humana de crecimiento contraminada (tecnología médica) Adaptación microbiana y cambio
Evolución Microbiana, respuesta a la	selección en el ambiente Bacterias antibiótico-resistentes, «flu-	jo antigénico» en virus influenza. Fallas en medidas de salud pública
Reducción en programas de prevención	inadecuado saneamiento y medidas de control de vector Resurgimiento de tuberculosis en los	Estados Unidos; cólera en campos de refugiados en África; el resurgimiento de la difteria en la antigua Unión Soviética. * Categorías de factores (columna 1)

adaptadas de ref 12, los ejemplos de factores específicos (columna 2) adaptadas de el ref.13. Las categorías no son mutuamente privativas; varios factores pueden contribuir a la emergencia de una enfermedad (ver Tabla 1 para información adicional).

Aunque estas circunstancias pueden parecer inexplicables, rara vez estas infecciones emergentes aparecen sin razón. Factores específicos responsables para la aparición de las enfermedades emergentes pueden identificarse en virtualmente todos los casos estudiados (2-4). La tabla 1 resume las causas conocidas para un número de infecciones que han surgido recientemente. He sugerido que las enfermedades infecciosas emergentes pueden ser vistas operacionalmente como un proceso de dos pasos: 1) la introducción del agente en una nueva población hospedadora (ya sea que el patógeno se originara en el ambiente, posiblemente en otras especies, o como una variante de una infección humana existente), seguida por 2) el establecimiento y diseminación mayor dentro de una población hospedadora nueva («adopción») (4). Cualquiera sea su origen, la infección «emerge» cuando alcanza una población nueva. Los factores que promueven uno o ambos de estos pasos, por lo tanto, tenderá a precipitar la enfermedad emergente. Si bien la mayoría de las infecciones emergentes, y las cepas de bacterias patógenas antibiótico resistentes, se han originado en una ubicación geográfica determinada, éstas son diseminadas a nuevas regiones (5).

Observando la introducción, los numerosos ejemplos de infecciones originadas como zoonosis (7,8) sugieren que el «pool zoonótico» debido a introducciones de infecciones a partir de otras especies es importante y una fuente potencialmente rica de enfermedades emergentes; los descubrimientos periódicos de nuevas zoonosis sugieren que el «pool zoonótico» no parece de ninguna manera agotado. Una vez introducida, una infección podría entonces diseminarse mediante otros factores, a pesar que el curso rápido y la mortalidad alta combinada con la baja transmisibilidad frecuentemente son limitantes. Sin embargo, aun cuando un agente zoonótico no es capaz de esparcirse fácilmente de persona a persona y establecerse por sí mismo, los otros factores (p. ej., infecciones hospitalarias) podrían transmitir la infección. Además, si el hospedador reservorio o vector llega a diseminarse más ampliamente, el microorganismo puede aparecer en lugares nuevos. Son ejemplos de infección la peste Bubónica transmitida por pulgas de roedores y el hantavirus murino.

La mayoría de las infecciones emergentes parecen ser ocasionadas por patógenos ya presentes en el ambiente, sacados de la oscuridad o dando una ventaja selectiva por condiciones cambiantes y esperan una oportunidad de infectar a una nueva población hospedadora (en raras ocasiones, una nueva variante puede evolucionar también y ocasionar una nueva enfermedad) (2,4). El proceso por el cual los agentes infecciosos pueden transferirse de los animales a los humanos o diseminarse de grupos aislados en nuevas poblaciones puede llamarse «tráfico microbiano» (3,4). Ciertas actividades aumentan el «tráfico microbiano» y como resultado producen emer-

gencias y epidemias. En algunos casos, entre las que se incluyen muchas de las infecciones más nuevas, los agentes son zoonóticos, cruzándose desde sus hospedadores naturales a la población humana; a causa de muchas similitudes. Incluyo aquí a las enfermedades transmitidas por vectores. En otros casos, los patógenos ya presentes en poblaciones geográficamente aisladas, tienen una oportunidad de diseminación nueva. Es sorprendentemente frecuente, que las enfermedades emergentes sean ocasionadas por acciones humanas, sin embargo e inadvertidamente; las causas naturales, tales como cambios en el clima, pueden también a veces ser responsables (6). Aunque esta discusión se restringe principalmente a las enfermedades humanas, consideraciones similares se aplican a patógenos emergentes en otras especies.

La tabla 2 resume los factores responsables para la emergencia. Cualquier categorización de los factores es, por supuesto, algo arbitraria pero debería ser representativa de los procesos subyacentes que causan la emergencia. He adoptado esencialmente las categorías desarrolladas en el informe del «Institute of Medicine» sobre infecciones emergentes (12), con definiciones adicionales del plan de infecciones emergentes del CDC (13). Los factores responsables incluyen cambios ecológicos, tal como los debidos al desarrollo económico o agrícola o a anomalías en el clima; cambios demográficos y de comportamiento humano, el viaje y comercio; la tecnología e industria; el cambio y adaptación microbiana; y las fallas de las medidas de salud pública. Cada uno de estos se considerará oportunamente.

Las interacciones ecológicas pueden ser complejas, con varios factores frecuentemente trabajando juntos o en sucesión. Por ejemplo, la población que se mueve desde áreas rurales a las ciudades pueden esparcir una infección localizada. La cepa sobre la infraestructura en las ciudades de densidad de población rápidamente creciente puede desorganizar las lentas medidas de salud pública, o quizás permiten el establecimiento de infecciones nuevas o introducidas. Finalmente, la ciudad puede brindar también una vía adicional para la diseminación de la infección. La mayoría de las infecciones emergentes exitosas, incluyendo el HIV, el cólera, y el dengue, han seguido esta vía.

Considerar al HIV como un ejemplo. Aunque los orígenes precisos del HIV-1 son todavía inciertos, parece que ha tenido un origen zoonótico (9,10). Los factores ecológicos que habrían permitido la exposición humana a un hospedador natural que lleva el virus, precursor del HIV-1, fueron por lo tanto, instrumentales en la introducción del virus en humanos. Esto probablemente ha ocurrido en áreas rurales. Un escenario probable lo sugiere la identificación de un hombre infectado por HIV-2 en un área rural de Liberia cuya cepa viral se asemejó al virus aislado del mono «sooty mangabey» (un animal ampliamen-

Tabla 1. Ejemplos recientes de infecciones emergentes y factores probables en su emergencia.

Infección o Agente	Factor(es) que contribuyen a la emergencia
Viral	
Fiebre hemorrágica Argentino, Boliviano	Cambios en la agricultura que favorece al roedor hospedador
Encefalopatía espongiforme Bovina (ganado)	Cambios en procesos de calor
Dengue, fiebre hemorrágica del dengue	Transporte, viaje, y migración; urbanización
Ebola, Marburg	Desconocido (en Europa y los EEUU, importación de monos)
Hantavirus	Cambios ecológicos o ambientales que aumentan el contacto con el roedor hospedador
Hepatitis B, C	Transfusiones, trasplante de órganos, aparatos hipodérmicos contaminados, transmisión sexual, diseminación vertical de la madre infectada al niño.
HIV	Migración a las ciudades y viaje; después de la introducción, transmisión sexual, diseminación vertical desde la madre infectada al niño, aparatos hipodérmicos contaminados (incluyendo durante la utilización de drogas intravenosas), transfusiones, trasplantes de órgano
HTLV	Aparato hipodérmico contaminado, otros
Influenza (pandemia)	Posiblemente cría de porcino-patos, facilitando la reorganización aviaria y mamífero del virus influenza*
Fiebre de Lassa	La urbanización que favorece al roedor hospedado, aumentando el afloramiento (comúnmente en hogares)
Fiebre de Valle de Rift	La construcción de represas, agricultura, irrigación
Fiebre amarilla (en «nuevas» áreas)	Condiciones que favorecen al mosquito vector
Bacterias	
Fiebre purpúrica brasileña (<i>Haemophilus influenzae</i> , biotipo <i>aegyptius</i>)	Probablemente nueva cepa
Cólera	En la epidemia reciente en Sudamérica, probablemente introducida desde Asia por barco, con la diseminación facilitada por la baja clorinación del agua
<i>Helicobacter pylori</i>	Probablemente largamente generalizado, ahora reconocio (asociado con úlcera gástrica, posiblemente otra enfermedad gastrointestinal)
Síndrome Urémico Hemolítico (<i>Escherichia coli</i> O157:H7)	Tecnología de procesamiento en masa de comida que permite la contaminación de la carne
Legionella (enfermedad de los Legionarios)	Los sistemas de plomería y enfriamiento (el organismo crece en biofilms que forman sobre tanques de almacenamiento de agua y en la plomería estancada)
Borreliosis de Lyme (<i>Borrelia burgdorferi</i>)	La reforestación alrededor hogares y otras condiciones que favorecen a la garrapata vectora y al ciervo (un hospedador reserviro secundario)
<i>Streptococcus</i> , grupo A (invasivo;necrotizante)	Incierto
Síndrome Shock tóxico (<i>Staphylococcus aureus</i>)	Tampones ultra-absorbentes
Parasitarias	
<i>Cryptosporidium</i> , otro patógenos hídrico	Agua freática contaminada, purificación de agua defectuosa
Malaria (en áreas «nueva»)	Viaje o migración
Schistosomiasis	Construcción de represas

* Las reapariciones de influenza son debidas a dos mecanismos distintos: Las epidemias anuales o bienales que involucran variantes nuevas debido a variaciones antigénicas (mutaciones puntuales, primariamente en el gen para la proteína de superficie, hemaglutinina) y cepas pandémicas, proviniendo de cambios antigenicos (recombinación genética, generalmente entre cepas aviares y mamíferas de influenza)

te cazado para alimento en áreas rurales y la fuente presunta del HIV-2) lo que facilitó que la cepa circulara en la ciudad (11). Tales hallazgos sugieren que las introducciones zoonóticas de esta manera pueden ocurrir de vez en cuando en poblaciones aisladas pero pueden no ser notificadas hasta que los receptores no se identifiquen. Pero con el movimiento poblacional creciente desde áreas rurales a urbanas, tal aislamiento es cada vez más raro. Después de su primer movimiento probable desde un área rural a una ciudad, el HIV-1 se esparció regionalmente a lo largo de carreteras, luego por rutas de larga distancia, incluyendo el viaje aéreo, a lugares cada vez más distantes. Este último paso fue crítico para el HIV y facilitó la pandemia global actual. Los cambios sociales permitieron al virus alcanzar una población más grande y se transmitió a pesar de su transmisibilidad natural relativamente baja, estos cambios fueron fundamentales en el éxito del virus en su reciente hospedador humano. Para el HIV, la larga duración de la infectividad natural le permitió a un virus normalmente pobre en transmisión muchas oportunidades de transmitirse y aprovechar de factores tales como el comportamiento humano (transmisión sexual, uso de droga intravenoso) y de tecnología cambiante (diseminación temprana mediante la sangre y transfusiones de productos sanguíneos) (Tabla 1).



Cambios ecológicos y desarrollo agrícola

Los cambios ecológicos, incluyendo los debido al desarrollo económico o agrícola, están entre los factores más frecuentemente identificados en la emergencia. Son especialmente frecuentes en brotes de enfermedades previamente no reconocidas con alta tasa de mortalidad, que frecuentemente resultan ser introducciones zoonóticas. Los factores ecológicos usualmente precipitan la emergencia al poner en contacto a la gente con un reservorio natural o un hospedador o con una infección todavía no conocida pero ya presente (frecuentemente una zoonosis o una enfermedad transmitida por artrópodos), o por la proximidad creciente o, frecuentemente también, por condiciones cambiantes para favorecer un incremento de la población del microorganismo o de su hospedador natural (2,4). La emergencia de la enfermedad de Lyme en los Estados Unidos y en Europa fue probablemente debido principalmente a la reforestación (14), que aumentó la población del ciervo y la garrapata de ciervo, el vector de la enfermedad de Lyme. El movimiento de gente en estas áreas puso una mayor población en proximidad cercana al vector.

El desarrollo agrícola es un factor más, ya que es una de las maneras más comunes en que la gente altera y se interpone en el ambiente (Tabla 2). El virus de Hantaan, agente causal de la fiebre hemorrágica de Korea, ocasiona más de 100.000 casos por año en China y es conocido en Asia desde hace siglos. El virus es una infección natural del ratón de campo (*Apodemus agrarius*). El roedor vive en los campos de cultivo de arroz; la gente comúnmente contrae la enfermedad durante la cosecha de arroz por el contacto con roedores infectados. El virus de Junín, agente causal de la Fiebre Hemorrágica Argentina, es un virus no relacionado pero con una historia notablemente parecida a la del virus de Hantaan. La conversión de tierras de pastoreo a cultivo de maíz favoreció a un roedor que era el hospedador natural para este virus, y los casos humanos aumentaron en proporción con la expansión de agricultura de maíz (15). Otros ejemplos, además de esos ya conocidos (2,15), probablemente aparecerán en nuevas áreas que se ponen bajo cultivo.

Quizás la mayor sorpresa, aparece en la pandemia de influenza con un origen agrícola, integrado la cría de porcinos y patos en China. Las cepas que ocasionan las epidemias frecuentes anuales o bienales generalmente resultan de mutación («rumbo antigénico»), pero en la pandemia de influenza los virus no provienen generalmente por este proceso. En vez de esto, segmentos del gen desde dos cepas de influenza recombinaron para producir un virus nuevo que puede infectar a humanos (16).

La evidencia acumulada por Webster, Scholtissek, y otros, indica que las aves acuáticas, tales como los patos, son reservorios importantes de la influenza y que los porcinos pueden servir como «el vaso de mezcla» para las nuevas cepas del virus de influenza en mamíferos (16). La pandemia vírica de influenza ha venido generalmente de China. Scholtissek y Naylor sugirieron que la integración porcino-pato de agricultura, un sistema de producción alimentaria sumamente eficiente tradicionalmente practicado en ciertas partes de China por varios siglos, pone a estas dos especies en contacto y provee un laboratorio natural para hacer nuevos recombinantes de influenza (17). Webster ha sugerido que con la agricultura de alta intensidad y el movimiento de ganado a través de las fronteras, las condiciones convenientes pueden ahora también encontrarse en Europa (16). El agua también está frecuentemente asociada con las enfermedades emergentes. Las infecciones transmitidas por mosquitos y otros artrópodos, que incluyen algunas de las enfermedades más serias y difundidas (18,19), son frecuentemente estimuladas por la expansión de agua estancada, simplemente porque muchos de los mosquitos vectores se crían en el agua. Hay muchos casos de enfermedades transmitidas por vectores acuáticos, la mayoría involucran diques, agua para riego, o almacenamiento de agua potable en las ciudades. (Ver

«Cambios en demografía y de comportamiento humano» para una discusión sobre el dengue). La incidencia de la encefalitis Japonesa, otra enfermedad transmitida por mosquitos que rinde cuentas de casi 30.000 casos humanos y aproximadamente 7.000 muertes anualmente en Asia, se asocia estrechamente con inundaciones de campos para el crecimiento de arroz. Los brotes de la fiebre del Valle de Rift en algunas partes de Africa se asocian con la construcción de diques así como también con períodos de abundante precipitación (19). En los brotes de fiebre del Valle de Rift en Mauritania en 1987, los casos humanos ocurrieron en aldeas cercanas a diques sobre el Río Senegal. El mismo efecto se ha documentado con otras infecciones que tienen hospedadores acuáticos, tal como la schistosomiasis.

Debido a que los seres humanos son agentes importantes de cambios ambientales y ecológicos, muchos de estos factores son antropogénicos. Por supuesto, este no es siempre el caso, y los cambios ambientales naturales, tales como anomalías de tiempo o clima, pueden tener el mismo efecto. El brote del síndrome pulmonar por hantavirus en el sudoeste de los Estados Unidos en 1993 es un ejemplo. Es probable que el virus haya estado presente por mucho tiempo en poblaciones de ratones pero un invierno y primavera inusualmente suave y húmedo en esa área condujo al roedor a aumentar su población en primavera-verano y por lo tanto aumentaron las oportunidades para la gente de entrar en contacto con roedores infectados (y, de aquí en adelante, con el virus); se ha sugerido que la anomalía climática fue debido a efectos climáticos a gran escala (20). Las mismas causas pueden haber sido responsables de brotes de enfermedades por hantavirus en Europa en aproximadamente la misma época (21, 22). Con el cólera, se ha sugerido que ciertos organismos en ambientes marinos son los reservorios naturales para el vibrio cólera, y que los efectos a gran escala sobre las corrientes oceánicas pueden ocasionar aumentos locales en el organismo reservorio con el recrudecimiento consiguiente del cólera (23).

Cambios en la demografía y el comportamiento humano

Los movimientos de población humana o los traslados ocasionados por la migración o la guerra, son factores frecuentemente importantes en las enfermedades de emergencia. En muchas partes del mundo, las condiciones económicas alientan el movimiento masivo de trabajadores desde áreas rurales a las ciudades. Las Naciones Unidas han estimado que, principalmente como resultado de la migración

continua, para el año 2025, el 65% de la población mundial (también espera ser más grandes en números absolutos), incluyendo 61% de la población en regiones crecientes, vivirán en ciudades (24). Como se discutió arriba para el HIV, la urbanización rural permitió a las infecciones que provienen de áreas rurales aisladas, las cuales habían permanecido oscuras y localizadas, que puedan alcanzar poblaciones más grandes. Una vez en una ciudad, la infección ahora introducida tendría la oportunidad de esparcirse en forma local entre la población y podría también diseminarse a lo largo de carreteras y rutas interurbanas de transporte y por avión. El HIV ha sido, y en Asia es, el beneficiario mejor conocido de esta dinámica, pero muchas otras enfermedades, tales como el dengue, esperan para beneficiarse. La frecuencia de la forma más severa de la fiebre hemorrágica del dengue, que se piensa que ocurre cuando una persona es infectada secuencialmente por dos tipos de virus del dengue, está aumentando así como los diferentes virus del dengue han extendido su rango y ahora se superponen (25). La fiebre hemorrágica del Dengue es ahora común en algunas ciudades en Asia, donde la alta prevalencia de infección se atribuye a la proliferación de recipientes abiertos que se necesitan para el almacenaje de agua (que también brinda un terreno para la cría del mosquito vector) debido a que el tamaño de la población excede a la infraestructura (19). En ambientes urbanos, las llantas llenas de agua de lluvia o las botellas plásticas frecuentemente brindan los terrenos aptos para el mosquito vector. El auge de poblaciones de mosquitos resultante es complementado por la alta densidad de población humana en tales situaciones, aumentando las oportunidades de ciclos estables de transmisión entre personas infectadas y susceptibles. Aún en países industrializados, p. ej., los Estados Unidos, las infecciones tales como la tuberculosis se pueden esparcir por la alta densidad poblacional (p. ej., centros de atención de la salud y prisiones) (12,26-28).

El comportamiento humano puede tener efectos importantes sobre la diseminación de la enfermedad. El ejemplo mejor conocido son las enfermedades de transmisión sexual, y las maneras en las cuales el comportamiento humano como el sexual o el uso de drogas intravenosas han contribuido al crecimiento del HIV. Otros factores responsables para la emergencia de la enfermedad están influenciadas por una variedad de acciones humanas, por lo tanto la conducta humana en su amplio sentido es también muy importante. Promover un comportamiento individual apropiado y la acción constructiva, tanto localmente como en una escala más grande, sería esencial para controlar las infecciones emergentes. Irónicamente, como los esfuerzos de prevención del SIDA han demostrado, el comportamiento humano permanece como uno de los nexos más débiles en nuestro conocimiento científico.



Comercio y Viaje Internacional

La diseminación del HIV mediante los viajes ya se ha mencionado. En el pasado, una infección introducida en la gente en un área geográficamente aislada podría, de vez en cuando, ser traída al nuevo lugar mediante viajes, el comercio, o la guerra (8). El Comercio entre Asia y Europa, quizás comenzando con la ruta de seda y continuando con las Cruzadas, trajo a la rata y una de sus infecciones, la peste bubónica a Europa. Al principio de los siglos XVI y XVII, los buques que traían esclavos desde el Oeste de Africa al Nuevo Mundo también trajeron la fiebre amarilla y su mosquito vector, *Aedes aegypti*, a los nuevos territorios. En forma similar, la viruela («smallpox») escapó de sus orígenes del Viejo Mundo para producir estragos en el Nuevo Mundo. En el siglo XIX, el cólera tuvo oportunidades similares de esparcirse desde su origen probable en la sabana del Ganges al Medio Oriente y, de allí, a Europa y al resto del mundo. Cada una de estas infecciones una vez localizadas, habrían tomado ventaja de la oportunidad de ser llevadas a partes del mundo anteriormente no conocidas.

Historias similares se están repitiendo hoy, pero las oportunidades en años recientes han llegado a ser por lejos más ricas y más numerosas, reflejando el volumen creciente, alcance, y la velocidad del tránsito en un mundo cada vez más móvil. Las ratas han llevado los hantavirus virtualmente a través del mundo (29). *Aedes albopictus* (el mosquito tigre Asiático) se introdujo en los Estados Unidos, Brasil, y partes de Africa en embarques de llantas usadas desde Asia (30). Desde su introducción en 1982, este mosquito se ha establecido en por lo menos 18 estados de los Estados Unidos y ha adquirido virus locales incluyendo el de la Encefalomielitis Equina Oriental (31), una causa seria de enfermedad. Otra enfermedad mantenida por mosquitos, la malaria, es una de las enfermedades más frecuentemente importadas en áreas no endémicas, y se identifican ocasionalmente casos de «malaria de aeropuerto».

Una enfermedad bacteriana clásica, el cólera, recientemente entró en Sudamérica (por primera vez en este siglo) y Africa. Los análisis moleculares de los aislamientos en Sudamérica son los de la cepa pandémica actual (32), apoyando la sugerencia que el organismo se introdujo en el agua contaminada de un fletador Asiático (33). Otra evidencia indica que el cólera fue sólo uno de muchos organismos que viajan en el agua de lastre; docenas, quizás centenares, de especies se han cambiado entre lugares distantes mediante este medio de transporte solo. Las nuevas cepas bacterianas, tal como el recientemente identi-

ficado *Vibrio cholerae* O139, o una cepa epidémica de *Neisseria meningitidis* (34,35) (también ejemplifica del cambio y adaptación microbiana) se han diseminado rápidamente a lo largo de rutas de comercio y de viaje, como bacterias resistentes a antibióticos (5,36).



Tecnología e Industria

El rápido movimiento a gran escala caracteriza no solamente a los viajes, sino también a otras industrias en la sociedad moderna. En manufacturas, incluyendo la producción alimentaria, que procesan productos de origen biológico, los modernos métodos de producción aumentaron la eficiencia y se redujeron costos pero esto puede llevar a aumentar las oportunidades de contaminación accidental y amplificar los efectos de tal contaminación. El problema se suma al compuesto por la globalización, permitiendo la oportunidad de introducir agentes desde muy lejos. Un patógeno presente en alguno de los materiales en bruto puede encontrar su vía en un lote grande de producto final, como sucedió con la contaminación de carne de hamburguesa por *E. coli* las cepas que ocasionan el síndrome urémico hemolítico (37). En los Estados Unidos las cepas de *E. coli* implicadas son serotipo O157:H7; otros serotipos han sido identificados en otros países. La encefalopatía esponjiforme bovina (BSE), que surgió en Bretaña en los últimos años, fue probablemente una transferencia interespecie del scrapie de las ovejas al ganado (38) que ocurrió cuando cambios en el rendimiento de los procesos condujeron a la inactivación incompleta del agente del scrapie de ovejas en productos para alimentar al ganado (39).

Existe una concentración de efectos que ocurren con los productos sanguíneos y de tejidos que inadvertidamente diseminan infecciones desconocidas a la fecha, tal como el HIV y la Hepatitis B y C. Las unidades médicas están también en la línea frontal de exposición a enfermedades nuevas, y un número de infecciones, incluyendo muchas infecciones emergentes, tienen su diseminación nosocomial en ambientes de salud pública (Tabla 2). Entre los numerosos ejemplos, en los brotes de Fiebre de Ebola en Africa muchos de los casos secundarios eran adquiridos en el hospital, la mayoría transmitidos a otros pacientes mediante elementos hipodérmicos contaminados, y algunos al personal de salud pública por contacto. Se ha documentado también la transmisión de la Fiebre de Lassa a los trabajadores de salud pública.

En el lado positivo, los adelantos en la tecnología diagnóstica pueden conducir también al nue-

vo reconocimiento de agentes que están ya difundidos. Cuando tales agentes se reconocen nuevamente, pueden ser marcados frecuentemente al principio, en algunos casos incorrectamente, como infecciones emergentes. El Herpesvirus Humano tipo 6 (HHV-6) se identificó sólo hace pocos años, pero el virus parece estar sumamente difundido (40) y se ha implicado recientemente como la causa de la roséola (*exantema subitum*), una enfermedad muy común de la niñez (41). La roséola se ha conocido por lo menos desde 1910; es probable que el HHV-6 haya sido común por décadas y probablemente por mucho más tiempo. Otro ejemplo reciente es la bacteria *Helicobacter pylori*, una causa probable de úlcera gástrica (42) y algunos cánceres (43,44). Hemos vivido con estas enfermedades desde hace mucho tiempo sin haber sabido su causa. El reconocimiento del agente es frecuentemente ventajoso, ofrece la nueva promesa de controlar una enfermedad anteriormente intratable, tal como la terapia de úlceras gástricas con una terapia específica antimicrobiana.

Cambio y Adaptación Microbiana

Los microorganismos, como todos los seres vivos, constantemente evolucionan. La emergencia de bacterias antibiótico-resistentes como resultado de la ubicuidad de los antimicrobianos en el ambiente es una lección evolutiva sobre la adaptación microbiana, así como también una demostración del poder de selección natural. La selección de las bacterias antibiótico-resistentes (5,36) y de parásitos droga-resistentes ha llegado a ser frecuente, conducidos por el amplio uso y a veces impropio de las drogas antimicrobianas en una variedad de aplicaciones (27, 45,46). Los patógenos pueden adquirir también nuevos genes de resistencia a los antibiótico de otras especies, frecuentemente no patógenas, del ambiente (36), seleccionadas o quizás conducidas igual por la presión de selección de los antibióticos.

Muchos virus muestran una tasa alta de mutación y pueden evolucionar rápidamente para dar variantes nuevas (47). Un ejemplo clásico es el de la influenza (48). Los epidemias anuales y regulares son ocasionadas por «direcciones antigénicas» en una cepa de influenza circulante previamente. Un cambio en un sitio antigénico de una proteína de superficie, comúnmente la proteína hemaglutinina (H), permite a la nueva variante reinfectar personas anteriormente infectadas porque el antígeno alterado no es reconocido inmediatamente por el sistema inmune.

En raras ocasiones, quizás más frecuentemente con patógenos no virales que con virus (49), la evolución de una variante nueva puede resultar en una expresión nueva de enfermedad. La epidemia de

fiebre púrpura Brasileña en 1990, asociada con una nueva variante clonal surgida de *Haemophilus influenzae*, biogrupo *aegyptius*, puede caer en esta categoría. Es posible, pero aún no está claro, que algunas de las manifestaciones recientemente descritas de enfermedad por el *Streptococcus* grupo A, tal como la infección rápidamente invasiva o fascitis necrotizante, puede también caer en esta categoría.

Fallas de las medidas de salud y deficiencias en infraestructura de salud pública

Las clásicas medidas de Salud Pública y sanidad han servido largamente para minimizar la diseminación y exposición humana a muchos patógenos diseminados por vías tradicionales tal como agua o evitables por la inmunización o el control del vector. Restan todavía los patógenos mismos que frecuentemente, aunque en números reducidos, en los hospedadores reservorios o en el ambiente, o en grupos pequeños de infección y, son frecuentemente capaces de aprovechar la oportunidad de reemerger si hay fallas en las medidas preventivas.

Las enfermedades reemergentes son esas, como el cólera, que una vez disminuyeron pero ahora han aumentando rápidamente. Estas son frecuente y formalmente entendidas como amenazas bien reconocidas para la salud pública para las cuales (en la mayoría de los casos) las medidas de salud pública anteriormente activas habían permitido que pasen; una situación que desafortunadamente ahora afecta a todos demasiado frecuentemente tanto en países en desarrollo como a las ciudades del mundo industrializado. La aparición de enfermedades reemergentes puede, por lo tanto, ser frecuentemente una señal de la falla en las medidas de salud pública y deberían ser una advertencia contra la complacencia en la lucha contra las enfermedades infecciosas.

El cólera, por ejemplo, recientemente ha crecido en Sudamérica (por primera vez en este siglo) (50) y Africa. La rápida diseminación del cólera en Sudamérica puede haber sido facilitada por las recientes reducciones en los niveles de cloro usados para tratar el abastecimiento de agua (34). El éxito del cólera y otras enfermedades entéricas es frecuentemente debido a la carencia de un abastecimiento de agua confiable. Estos problemas son más severos en países en desarrollo, pero no están restringidos a estas áreas. El brote en EE.UU. de *Cryptosporidium* por una infección de origen hídrico en Milwaukee, Wisconsin, en la primavera de 1993,

con más de 400.000 casos estimados, fue en parte debido a un no funcionamiento de la planta de filtración de agua (51); deficiencias similares en la purificación del agua se han encontrado en otras ciudades en los Estados Unidos (52).

Para Nuestro Futuro

En el artículo que se acompaña, el Dr. David Satcher discute la historia de las enfermedades infecciosas y las variadas infecciones que, desde el amanecer de la historia al presente, han viajado con las caravanas y seguido a los ejércitos invasores. La historia de las enfermedades infecciosas ha sido una historia de microorganismos en marcha, frecuentemente en nuestra vigilia, y de microorganismos que habían tomado ventaja de las ricas oportunidades que les ofrecieron para medrar, prosperar, y esparcirse. Y aún los procesos históricos que han dado origen a la emergencia de «nuevas» infecciones a lo largo de la historia continuado hoy con fuerza inabitable; de hecho, ellos se aceleran, porque las condiciones de vida moderna aseguran que los factores responsables para la emergencia de enfermedad son más prevalentes que nunca. La velocidad de viaje y el alcance global se suman sostenidos fuera por el estudios que modela la diseminación de epidemias de influenza (53) y el HIV (54,55).

El hombre no es ineficaz contra esta marcha implacable de los microorganismos. El conocimiento de los factores de la emergencia de la enfermedad puede ayudar a enfocar recursos en áreas y situaciones claves a través del mundo (3,4) y desarrollar estrategias de prevención más efectivas. Si estamos para protegernos contra las enfermedades emergentes, el primer paso esencial es la vigilancia efectiva de enfermedades globales para dar advertencia temprana de infecciones emergentes (3,12,13,56). Esto debe unirse a incentivar, tal como el desarrollo nacional, y eventualmente volver a un sistema para una apropiada respuesta rápida. La capacidad mundial de vigilancia es críticamente deficiente (12,56,57). Los esfuerzos ahora en marcha, tal como el plan del CDC (13), en los Estados Unidos e internacionalmente para remediar esta situación son los pasos iniciales esenciales y merecen un fuerte apoyo. La investigación, tanto básica como aplicada, también será vital.

Esta revista y la Sección «Perspectivas»

La advertencia precoz de las infecciones emergentes y reemergentes depende de la capacidad para identificar lo inusual tan pronto como sea posible. La Información es, por lo tanto, esencial. De aquí en adelante esta revista, se destina como un foro de revisión para la discusión de conceptos y ejemplos pertinentes de las enfermedades infecciosas emergentes y sus causas, y para brindar un canal para observaciones e informes de campo sobre infecciones emergentes. La sección «Perspectivas» proveerá las descripciones generales que se reparten con factores en la emergencia de enfermedad, síntesis conceptual de información, enfoques para estudiar o predecir infecciones emergentes, y analizar qué, cómo y por qué surgen las infecciones, y cómo pueden anticiparse y prevenirse. Se invita cálidamente para remitir a esta sección. En números venideros, Perspectivas tratará en gran detalle sobre muchos de los factores discutidos en este artículo de descripción, y de las maneras para analizar los pasos en el proceso de emergencia. La discusión de tecnologías que son ampliamente aplicables a la identificación o el control de enfermedades emergentes se asignan también para esta sección. Los estudios de caso son bienvenidos si ellos se usan para desarrollar lecciones más amplias.

Agradecimientos

Agradezco al Dr. John La Montagne, NIAID, por sus útiles discusiones. Apoyado por NIH grant RR 03121 (from CMP), US DHHS.

El Dr. Morse, es profesor auxiliar de virología en The Rockefeller University, New York, N.Y. Presidió la Conferencia del NIH sobre Virus Emergentes (Mayo 1989) y fue un miembro del comité sobre Amenazas Emergentes Microbianas a la Salud (y presidió su Task Force sobre Virus), convocado por el Instituto de Medicina, Academia Nacional de Ciencias (ref. 12).

Referencias

1. Morse SS, Schluederberg A. Emerging viruses: the evolution of viruses and viral diseases. *J Infect Dis* 1990;162:1-7.
2. Morse SS. Examining the origins of emerging viruses. In: Morse SS, ed. *Emerging viruses*. New York: Oxford University Press, 1993:10-28.
3. Morse SS. Regulating viral traffic. *Issues Sci Technol* 1990;7:81-
4. Morse SS. Emerging viruses: defining the rules for viral traffic. *Perspect Biol Med* 1991;34:387-409.
5. Soares S, Kristinsson KG, Musser JM, Tomasz A. Evidence for the introduction of a multiresistant clone of serotype 6B *Streptococcus pneumoniae* from Spain to Iceland in the late 1980s. *J Infect Dis* 1993;168:158-63.
6. Rogers DJ, Packer MJ. Vector-borne diseases, models, and global change. *Lancet* 1993;342:1282-4.
7. Fiennes RW. Zoonoses and the origins and ecology of human disease. London: Academic Press, 1978.
8. McNeill WH. Plagues and peoples. New York: Anchor Press/ Doubleday, 1976.
9. Myers G, MacInnes K, Korber B. The emergence of simian/human immunodeficiency viruses. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1992; 8:373-86.
10. Allan JS, Short M, Taylor ME, et al. Species-specific diversity among simian immunodeficiency viruses from African green monkeys. *J Virol* 1991;65: 2816-28.
11. Gao F, Yue L, White AT, et al. Human infection by genetically diverse SIVSM-related HIV-2 in West Africa. *Nature* 1992;358:495-9.
12. Institute of Medicine. *Emerging infections: Microbial threats to health in the United States* (Lederberg J, Shope RE, Oaks SC Jr, eds). Washington, DC: National Academy Press, 1992.
13. Centers for Disease Control and Prevention. *Addressing emerging infectious disease threats: a prevention strategy for the United States*. Atlanta, Georgia: US Dept of Health and Human Services, Public Health Service, 1994.
14. Barbour AG, Fish D. The biological and social phenomenon of Lyme disease. *Science* 1993;260:1610-6.
15. Johnson KM. Emerging viruses in context: an overview of viral hemorrhagic fevers. In: Morse SS, ed. *Emerging viruses*. New York: Oxford University Press, 1993:46-7.
16. Webster RG, Bean WJ, Gorman OT, Chambers TM, Kawaoka Y. Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiol Rev* 1992;56:152-79.
17. Scholtissek C, Naylor E. Fish farming and influenza pandemics. *Nature* 1988;331:215.
18. World Health Organization. *Geographical distribution of arthropod-borne diseases and their principal vectors*. Geneva: World Health Organization (WHO/VBC/89.967), 1989:138-48.
19. Monath TP. Arthropod-borne viruses. In: Morse SS, ed. *Emerging viruses*. New York: Oxford University Press, 1993.
20. Levins R, Epstein PR, Wilson ME, Morse SS, Slooff R, Eckardt I. Hantavirus disease emerging. *Lancet* 1993;342:1292.
21. Le Guenno B, Camprasse MA, Guilbaut JC, Lanoux P, Hoen B. Hantavirus epidemic in Europe, 1993. *Lancet* 1994;343:114-5.
22. Rollin PE, Coudrier D, Sureau P. Hantavirus epidemic in Europe, 1993. *Lancet* 1994;343:115-6.
23. Epstein, PR, Ford TE, Colwell RR. Marine ecosystems. *Lancet* 1993; 342:1216-9.
24. United Nations. *World urbanization prospects, 1990*. New York: United Nations, 1991.
25. Gubler DJ, Trent DW. Emergence of epidemic dengue/dengue hemorrhagic fever as a public health problem in the Americas. *Infectious Agents and Disease* 1993;26:383-93.
26. Krause RM. The origin of plagues: old and new. *Science* 1992;257:1073-8.
27. Bloom BR, Murray CJL. Tuberculosis: commentary on a reemerging killer. *Science* 1992;257:1055-64.
28. Hoge CW, Reichler MR, Dominguez EA, et al. An epidemic of pneumococcal disease in an overcrowded, inadequately ventilated jail. *N Engl J Med* 1994;331:643-8.
29. LeDuc JW, Childs JE, Glass GE. The hantaviruses, etiologic agents of hemorrhagic fever with renal syndrome: a possible cause of hypertension and chronic renal disease in the United States. *Annu Rev Public Health* 1992; 13:79-98.
30. Centers for Disease Control and Prevention. *Aedes albopictus* introduction into continental Africa, 1991. *MMWR* 1991; 40:836-8.
31. Centers for Disease Control and Prevention. Eastern equine encephalitis virus associated with *Aedes albopictus*—Florida, 1991. *MMWR* 1992;41:115, 121.
32. Wachsmuth IK, Evins GM, Fields PI, et al. The molecular epidemiology of cholera in Latin America. *J Infect Dis* 1993; 167:621-6.
33. Anderson C. Cholera epidemic traced to risk miscalculation [News]. *Nature* 1991;354:255.
34. Moore PS. Meningococcal meningitis in sub-Saharan Africa: a model for the epidemic process. *Clin Infect Dis* 1992; 14:515-25.
35. Moore PS, Broome CV. Cerebrospinal meningitis epidemics. *Sci Am* 1994; 271(5):38-45.
36. Davies J. Inactivation of antibiotics and the dissemination of resistance genes. *Science* 1994;264:375-82.
37. Centers for Disease Control and Prevention. Update: multistate outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 infections from hamburgers—western United States, 1992-1993. *MMWR* 1993; 42:258-63.
38. Morse SS. Looking for a link. *Nature* 1990;344:297.
39. Wilesmith JW, Ryan JBM, Atkinson MJ. Bovine spongiform encephalopathy: epidemiological studies on the origin. *Vet Rec* 1991;128:199-203.
40. Inoue N, Dambaugh TR, Pellett PE. Molecular biology of human herpesviruses 6A and 6B. *Infectious Agents and Disease* 1993;26:343-60.
41. Yamanishi K, Okuno T, Shiraki K, et al. Identification of human herpesvirus-6 as a causal agent for exanthem subitum. *Lancet* 1988;i:1065-7.
42. Peterson WL. *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease. *N Engl J Med* 1991;324:1043-8.
43. Nomura A, Stemmermann GN, Chyou P-H, Kato I, Perez-Perez GI, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. *N Engl J Med* 1991;325:1132-6.
44. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991;325:1127-31.
45. Cohen ML. Epidemiology of drug resistance: implications for a post-antimicrobial era. *Science* 1992;257:1050-5.
46. Neu HC. The crisis in antibiotic resistance. *Science* 1992;257:1064-72.
47. Domingo E, Holland JJ. Mutation rates and rapid evolution of RNA viruses. In: Morse SS, ed. *The evolutionary biology of viruses*. New York: Raven Press, 1994:161-84.
48. Kilbourne ED. The molecular epidemiology of influenza. *J Infect Dis* 1978;127:478-87.
49. Morse SS. Toward an evolutionary biology of viruses. In: Morse SS, ed. *The evolutionary biology of viruses*. New York: Raven Press, 1994:1-28.
50. Glass RI, Libel M, Brandling-Bennett AD. Epidemic cholera in the Americas. *Science* 1992;265:1524-5.
51. MacKenzie WR, Hoxie NJ, Proctor ME, et al. A massive outbreak in Milwaukee of *Cryptosporidium* infection transmitted through the water supply. *N Engl J Med* 1994;331:161-7.
52. Centers for Disease Control and Prevention. Assessment of inadequately filtered public drinking water—Washington, D.C., December 1993. *MMWR* 1994;43:661-3.
53. Longini IM Jr, Fine PEM, Thacker SB. Predicting the global spread of new infectious agents. *Am J Epidemiol* 1986; 123:383-91.
54. Flahault A, Valleron AJ. HIV and travel, no rationale for restrictions. *Lancet* 1990;336:1197-8.
55. Flahault A, Valleron AJ. A method for assessing the global spread of HIV-1 infection based on air travel. *Mathematical Population Studies* 1992;3: 161-71.
56. Henderson DA. Surveillance systems and intergovernmental cooperation. In: Morse SS, ed. *Emerging viruses*. New York: Oxford University Press, 1993:283-9.
57. Berkelman RL, Bryan RT, Osterholm MT, LeDuc JW, Hughes JM. Infectious disease surveillance: a crumbling foundation. *Science* 1994;264:368-70.

Desenredando los Misterios Asociados con la Enfermedad por Rasguño de Gato, Angiomatosis Bacilar, y Síndromes Relacionados

La búsqueda de los agentes infecciosos responsables de la enfermedad por rasguño de gato, la angiomatosis bacilar, y síndromes relacionados tiene una larga y frecuentemente tortuosa historia. El reconocimiento de los agentes etiológicos y una nueva comprensión de los aspectos fundamentales de la epidemiología e historia natural de las enfermedades asociadas a Bartonella (anteriormente Rochalimaea) culminan una historia multipartita que combina medicina clínica, microbiología tradicional, y enfoques tecnológicos nuevos para resolver un enigma de larga data.

Russell Regnery, Ph.D., y Jordan Tappero, M.D.

National Center for Infectious Diseases,
Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA

La búsqueda del agente etiológico de la enfermedad por rasguño de gato (CSD) ha sido frecuentemente descrita como un misterio (1,2). Desde luego, esta búsqueda tiene muchas cualidades de una novela de misterio; el seguimiento ha durado varias décadas y recientemente ha tomado varias vueltas insospechadas. Durante este período de importantes descubrimientos, los microorganismos sospechosos más importantes han experimentado cambios de nombre, se han introducido nuevos agentes microbianos, se han reconocido nuevos grupos de pacientes afectados, y las preguntas importantes aún no tienen respuesta. El interés médico y científico ha sido alto; aproximadamente 900 publicaciones se han realizado con la CSD desde la primera descripción clínica de la enfermedad en 1950 (3).

Los Aspectos Clínicos de la CSD

A lo largo del tiempo, la descripción clínica de la CSD «clásica» ha permanecido notablemente uniforme (Dalton MJ, et al. *Rochalimaea* antibody; a new era in the diagnosis of cat-scratch disease, remitido para publicación; 4-6). La CSD es típicamente una enfermedad benigna y autolimitada que dura 6 a 12 semanas en la ausencia de terapia antibiótica. La linfadenopatía regional (axilar, cabeza y cuello, inguinal) es el aspecto clínico predominante de la CSD; los nódulos afectados son frecuentemente delicados

y ocasionalmente supurativos (4-7). Entre el 25 y 60% de los pacientes informan una lesión cutánea primaria de inoculación (pápula o pústula de 0,5 a 1 cm) en el sitio de una mordedura o rasguño de un gato (5,7). Las lesiones de piel se desarrollan típicamente entre 3 a 10 días después de la injuria y preceden a la iniciación de la linfadenopatía por 1 a 2 semanas. Fiebre de bajo grado y malestar acompaña la linfadenopatía en hasta el 50% de los pacientes; puede presentarse dolor de cabeza, anorexia, pérdida de peso, náusea y vómitos, dolor de garganta, y esplenomegalia. Además, se ha observado erupción maculopapular no específica de corta duración, *eritema nodosum*, eritemas figurados, y púrpura trombocitopénica (8).

Las manifestaciones inusuales de la CSD, que ocurren en hasta un 14% de los pacientes, incluyen síndrome oculoglandular de Perinaud (6%), encefalopatía (2%), granulomas hepáticos (0,3%), osteomielitis (0,3%), y enfermedad pulmonar (0,2%) (4,5,8). En general, estas complicaciones se resuelven sin secuelas. El síndrome oculoglandular de Perinaud se manifiesta por un granuloma conjuntival, linfadenopatía periauricular, y conjuntivitis no supurativa. La Encefalopatía, que se manifiesta como fiebre y coma que progresa a convulsiones, puede durar por días a semanas; el fluido cerebroespinal es normal. También puede ocurrir neuritis óptica con ceguera transitoria.

Desde hace muchos años, la CSD se ha diagnosticado clínicamente cuando tres de los siguientes cuatro criterios se encuentran en un paciente: 1) historia de contacto traumático con gatos; 2) respuesta positiva a la prueba dérmica al antígeno de la CSD; 3) lesiones características en los nódulos linfáticos; y 4) investigación de laboratorio negativa para linfadenopatía inexplicada (8). Aunque la confirmación por biopsia de la CSD ha de requerirse rara vez (especialmente en el lugar de una confiable prueba serológica -ver más adelante), una característica patológica constante de la CSD es que los tejidos afectados han sido granulomas en formación.

Con los colorantes hematoxilina y eosina, la lesión primaria de inoculación de la CSD revela áreas pequeñas de necrosis franca rodeada por capas concéntricas de histiocitos, linfocitos, y células gigantes nucleadas (9). Los nódulos linfáticos afectados están caracterizados por granulomas necrotizantes rodeados por infiltración linfocítica y células gigantes multinucleadas.

La entrada de *Afipia felis*

Durante los pasados 44 años, se sospechó de distintos agentes microbianos, incluyendo el virus del herpes y bacterias de los géneros *Chlamydia* y *Pasteurella*, como causante de la CSD (3). Un capítulo importante de la CSD se desplegó en 1988, cuando el Instituto de Patología de las FFAA «Armed Forces Institute of Pathology», anunció que un agente bacteriológico había sido visualizado en la CSD dentro de los nódulos linfáticos mediante el uso de la coloración argéntica de Warthin-Starry (10), y un nuevo agente bacteriológico se había aislado de un nódulo linfático de un paciente con CSD (11). Por 1992, este agente fue caracterizado completamente, se le dio el nombre de *Afipia felis* (*Afipia* es una sigla latinizada del centro de aislamiento original, Armed Forces Institute of Pathology, y *felis* referido al presunto vertebrado vector de la infección humana), y se proclamó como agente de la CSD (12). Aunque *A. felis* fue declarado el bacilo de la CSD, la evidencia de una convincente respuesta inmune humoral o celular del paciente al antígeno de cultivos de laboratorio de *A. felis* no fue inmediata. A pesar de numerosos intentos, otros laboratorios fueron incapaces de realizar nuevos aislamientos de *A. felis* en pacientes con CSD. Además, aunque la mayoría de los pacientes con CSD informaron exposición al gato (s), no se demostró un nexo claro entre los gatos y *A. felis*.

La entrada de Nuevos Síndromes

La historia de la CSD tomó una trayectoria significativamente divergente al conocerse que las infecciones oportunistas eran consideradas importantes para los pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV). La angiomatosis Bacilar (BA), una enfermedad ahora reconocida y caracterizada por lesiones vasculares cutáneas y subcutáneas que contienen organismos bacilares visualizados por la coloración argéntica de Warthin-Starry, fue descrita predominantemente entre pacientes infectados por el virus del HIV; sin embargo, no se han logrado ni identificado aislamientos bacteriológicos (13-15). Sobre la siguiente década, el espectro clínico de la BA se expandió para incluir pacientes con

lesiones vasculares simples o múltiples que afectan virtualmente cada órganos de sistema, incluyendo nódulos linfáticos, hueso, cerebro, hígado (peliosis hepática), y bazo (14-17). Independientemente, un patógeno no identificado Gram negativo fue aislado predominantemente de pacientes infectados de HIV con fiebre y bacteriemia; sin embargo, estos pacientes carecían de lesiones cutáneas o parenquimatosas vasculares y no fueron reconocidos como pacientes de BA (18).

Debido a que la tinción con plata y la microscopía electrónica de secciones de tejidos tanto de BA y CSD revelaron organismos bacilares, indistinguibles uno de otro, varios autores sugirieron que la BA podría representar un CSD diseminado en el hospedador inmunocomprometido (17,19-21). Además, varios informes anecdóticos de BA describieron una historia con contacto con gatos que precedieron al inicio de enfermedad (22).

Ultimamente, las relaciones entre posibles exposiciones ambientales y BA o CSD se investigaron sistemáticamente. En el primer estudio caso-control realizado entre pacientes con BA se encontró un contacto traumático con un gato (mordedura o rasguño) que se asoció en forma significativa con la enfermedad de BA (22). Los pacientes con BA tenían también más probabilidad que los controles a tener un gatito familiar (gato de menos de 1 año de edad). Un estudio subsiguiente de caso-control de pacientes con CSD encontró que éstos tenían más probabilidad que los controles a tener un contacto traumático con un gato, por poseer por lo menos un gatito, y a tener gatitos con pulgas (7).

A pesar de las similitudes en las propiedades de tinción histoquímica y epidemiología, serias reservas existieron en lo que concierne a un nexo posible entre los agentes causantes de CSD y BA. Los aspectos patológicos de la CSD clásica (granuloma) y BA (lesiones proliferativas vasculares sin granuloma) fueron claramente diferentes, y las dos enfermedades parecieron responder de manera diferente a la terapia antibiótica. Aunque la terapia antimicrobiana para BA y CSD no se ha evaluado sistemáticamente, la mayoría de los pacientes con BA evaluados respondieron rápidamente a la terapia con eritromicina o doxycilina (14,23), considerando que luego de una terapia antibiótica los síntomas y signos de pacientes con CSD fracasaron en mostrar resolución rápida uniforme (5). Además, la primera elección clínica de antibióticos para tratar la BA y la CSD es variable (5,6,14,23).



La entrada de *Rochalimaea henselae*

Un cambio ocurrió cuando un nuevo acercamiento fue usado para identificar un posible gen de ADN ribosomal procariótico extraído de lesiones de piel de BA. Cuando se extrajo este gen y se amplificó por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), se comparó con los genes ribosomales secuenciados de otros organismos, y se evidenció que el agente asociado con la BA en este estudio estaba relacionado, pero no necesariamente era idéntico, al agente de la fiebre de las trincheras, *Rochalimaea quintana* (24).

Casi al mismo tiempo en Oklahoma, organismos afines a *Rochalimaea* (*Rochalimaea*-like) se aislaron en agar sangre de pacientes bacteriémicos (18). Independientemente en Houston, Texas, se recuperó en varias ocasiones de sangre de un paciente infectado con HIV con recaídas de fiebre de origen desconocido, organismos *Rochalimaea*-like de crecimiento lento y fastidioso. Como los aislamiento de pacientes de Oklahoma, el aislamiento de Houston se recuperó de un paciente en ausencia de lesiones de BA o CSD (25). El aislamiento de Houston (Houston-1) fue identificado como el prototipo de una especie nueva de *Rochalimaea* por el uso tanto de métodos tradicionales como también genotípicos, incluyendo análisis ribosomal del gen de ARN parecido al que se usó para identificar el ácido nucleico hallado en lesiones de pacientes de BA (25). Casi simultáneamente, el grupo de Oklahoma había llegado a una conclusión similar por usar datos relacionados de ADN (26); la mayoría de sus aislamientos también consistieron en una especie nueva, *R. henselae*. La designación de nueva especie, la primera usada oficialmente para describir el aislamiento de Houston-1, se acuñó en el reconocimiento de la contribución de Diane Hensel, una microbióloga que había aislado varios de los organismos en Oklahoma (18,25,26). Seguidamente, Koehler *et al.* aislaron el microorganismo directamente de lesiones cutáneas de personas con BA (27); sorprendentemente, ni *R. henselae* ni *R. quintana* se aislaron de lesiones de BA de diferentes pacientes infectados por el HIV.

En esta unión, las infecciones de *R. henselae* han sido descritas predominantemente entre pacientes inmunocomprometidos con BA o fiebre con bacteriemia. La disponibilidad de aislamientos hizo posible desarrollar una prueba para la detección serológica de la infección por *Rochalimaea* y para perfeccionar los métodos de PCR para la identificación de *Rochalimaea* en tejidos y otras muestras. Es-

tos métodos, juntos con las nuevas técnicas para recuperar aislamientos de especies de *Rochalimaea*, fueron cruciales para obtener un conocimiento más detallado no solamente de la BA sino también de la CSD.

La conexión con el rasguño de Gato: Una Síntesis

La prueba de anticuerpos fluorescente indirecta (IFA) género-específica de *Rochalimaea*, usando células enteras irradiadas con el antígeno aislado de Houston-1 de *R. henselae* fue desarrollada por los «Centers for Disease Control and Prevention» (CDC) para ayudar a identificar los factores de riesgo para la enfermedad asociada a *Rochalimaea*. Varios muestreos ciegos de sueros de pacientes HIV-infectados con BA y HIV-infectados controles que residían en San Francisco se enviaron al CDC para realizar pruebas serológicas. Se identificaron altos títulos de anticuerpos en muestreos séricos de varios pacientes con BA (28). En forma similar no fueron detectados altos títulos de anticuerpos en ningún paciente control no-BA con una excepción; una muestra de suero de un paciente infectado con HIV con CSD también demostró fuerte reactividad serológica al antígeno de *R. henselae*.

Seguidamente, sueros únicos recolectados de pacientes con sospecha de CSD en búsqueda de anticuerpos contra *A. felis* fueron evaluados con la nueva prueba serológica de *R. henselae*; 36 (88%) de 41 sueros fueron positivos (29). Ninguno de los sueros tenía títulos significativamente elevados al antígeno de *A. felis*. El mismo conjunto de sueros fue codificado y fue reenviado conjuntamente con sueros tomados de otras enfermedades bacterianas y víricas bien caracterizadas y fueron analizadas nuevamente en forma ciega. La prueba de IFA identificó en forma precisa los sueros de pacientes sospechosos de CSD. Además, 6 (6%) de 107 sueros de personas visiblemente saludables, obtenidas de un proveedor comercial, mostraron anticuerpos por la prueba de IFA (29). Estos datos serológicos fueron la primer evidencia de laboratorio que sugirieron que *R. henselae* estaba asociada con CSD.

Posteriormente, siguieron nuevos datos que fomentaron el rol de *R. henselae* en la etiología de CSD. El desarrollo de nuevas pruebas serológicas fueron usadas para ayudar a investigar un posible grupo de casos de CSD en Connecticut; 38 (84%) de 45 casos sospechosos de CSD habían elevado títulos de anticuerpos contra *Rochalimaea*, comparando con 4 (3,6%) de 112 controles equiparados en edad que tuvieron títulos de anticuerpos detectables (7). En otra

investigación, las muestras de suero obtenidas de 600 pacientes con CSD bien caracterizada en forma prospectiva (p. ej., personas con historia de rasguño de gato, pápula en el sitio de inoculación, y agrandamiento del nódulo linfático regional) tuvieron una correlación del 95% con serología positiva a *Rochalimaea*.

En 1993, *R. henselae* se aisló de nódulos linfáticos de dos pacientes con CSD y fue identificada por medios genotípicos; ambos pacientes tuvieron fuertes respuestas serológicas al antígeno de *Rochalimaea* (30). Evidencia de secuencias específicas de ácidos nucleicos de *R. henselae* se encontraron en 21 (84%) de 25 nódulos linfáticos analizados de CSD (31).

Evidencia adicional que muestra a *Rochalimaea* como la causa de la CSD se agregó de datos de archivos. La prueba de antígeno en piel, ampliamente usada en el pasado como ayuda para el diagnóstico de los casos de la CSD (4,8), consistía de exudados pasteurizados obtenidos de nódulos linfáticos supurativos de CSD. Entre un grupo de pacientes de CSD que fueron positivos para la prueba en piel, 52 (93%) de 56 tenían títulos de anticuerpos por IFA a *Rochalimaea* (32). Además, varios lotes de antígeno para pruebas en piel mostraron por análisis de PCR que contenían secuencias de ácidos nucleicos de *Rochalimaea* (33), y secuencias de *R. henselae* en particular (34). No se pudo detectar secuencias de ADN de *A. felis* por PCR. Estos datos indicaron que los reactivos microbiológicamente indefinidos de la prueba en piel, que se habían usado desde hacía muchos años para el diagnóstico y caracterización clínica de la CSD, eran de hecho reactivos de *R. henselae*.

En conjunto, estos datos apoyaron la etiología de las especies de *Rochalimaea* tanto para la CSD como para la BA. A pesar de numerosos intentos, los esfuerzos recientes para implicar *A. felis* como la causa de o de estas dos entidades clínicas han fracasado repetidamente.

Felis domesticus: Un reservorio para *Rochalimaea henselae*

Además de los datos epidemiológicos, la evidencia serológica también involucró a los gatos domésticos con la enfermedad asociada a *Rochalimaea*. En Connecticut, se demostraron anticuerpos específicos anti *Rochalimaea* por IFA en 6 (46%) de 13 gatos domésticos no asociados con enfermedad humana y en 39 (81%) de 48 gatos que vivían en hogares de personas que padecían de CSD (7). Luego siguió

la evidencia microbiológica del gato doméstico como un reservorio para *R. henselae*. Este microorganismo fue aislado por un período de 3 semanas a partir de sangre de un sólo gato no vinculado con enfermedad humana (35). Las investigaciones realizadas por Koehler *et al.* involucraron al gato como un reservorio de infección de *R. henselae* (36). *R. henselae* se estableció como la causa de la BA cutánea en tres o cuatro pacientes con esta enfermedad. *R. henselae* fue aislada de la sangre de siete gatos domésticos asintomáticos de los cuales cuatro pacientes con BA habían tenido un prolongado contacto. La prevalencia de la infección entre gatos en la región de la Bahía del gran San Francisco fue también estudiada; 25 (41%) de 61 gatos mascotas o capturados tuvieron bacteriemia asintomática a *R. henselae* (36).

R. henselae fue también detectada por cultivo directo y PCR de varias pulgas de gato extraídas de estos animales bacteriémicos (36). El piojo del cuerpo humano (*Pediculus humanus*) se estableció como el vector hombre-hombre para la transmisión de fiebre de las trincheras por *R. quintana* durante la primer guerra mundial (37). Asimismo, *Bartonella bacilliformis*, un organismo estrechamente relacionado (ver más adelante) encontrado en las montañas de Sudamérica, puede ser transmitido por otro artrópodo: el *Phlebotomus* (mosca de la arena) (38). La observación que microorganismos relacionados son vectorizados entre humanos por artrópodos agrega credibilidad al papel propuesto a los artrópodos como vectores de la CSD. A pesar de varios registros que sugieren que las pulgas o posiblemente garrapatas (7,36,39) se asocian con la enfermedad producida por *R. henselae*, no existen datos experimentales que demuestren claramente que los artrópodos actúen como vectores directos.

Cambios en la Nomenclatura: *Rochalimaea* pasa a ser *Bartonella*

La evaluación genotípica de los miembros del género *Rochalimaea* han llevado a la conclusión de que éstos están estrechamente relacionados a *Bartonella bacilliformis*, el agente de la enfermedad Carrión, fiebre de Oroya, y la verruga peruana (40). A causa de la precedencia histórica, la designación del género *Bartonella* se aplica ahora a todas las especies del viejo género *Rochalimaea* y reemplaza la designación de *Rochalimaea* (los nombres de especies se mantienen).

Los médicos y los investigadores recomiendan que se tenga cuidado en el uso del término «bartonelosis». Este término ha sido clásicamente usado para describir los síndromes frecuentemente mortales ocasionados por *B. bacilliformis*. Hoy día, *B. bacilliformis* y su síndrome asociado (bartonelosis) ha sido identificado exclusivamente en Sudamérica (38,41).

Preguntas pendientes para futuras investigaciones

Aunque *B. henselae* es ahora vista como el agente etiológico de la CSD, así como también una causa de la BA, la endocarditis (42), y fiebre con bacteriemia, muchas preguntas permanecen sin respuesta. Por ejemplo, ¿por qué tomó tanto tiempo en aislarse e identificarse a *B. henselae*? Parte de esta respuesta probablemente surge de los requerimientos necesarios para el crecimiento *in vitro*, incluyendo agar sangre enriquecido, no-selectivo incubado en un período prolongado en atmósfera de CO₂. La mayoría de los laboratorios hospitalarios descartan sus placas bacteriológicas antes que el aislamiento primario de *B. henselae* sería esperable que apareciera (9-40 días). La extrema sensibilidad a una variedad amplia de antibióticos, por lo menos *in vitro*, sugiere que niveles residuales de antibióticos en la sangre u otros tejidos de pacientes (tal como la biopsia de nódulos linfáticos) podrían inhibir el crecimiento de *Bartonella* durante intentos primarios de aislamiento *in vitro*. Todavía no ha sido desarrollado un medio selectivo. Los nuevos métodos genotípicos fueron cruciales para la identificación de *B. henselae*; así, los aislamientos pudieron haberse hecho en el pasado pero permanecieron sin identificación.

Como se mencionó arriba, ha llegado a ser evidente que además de *B. henselae*, *B. quintana* puede también ser otra causa importante de la enfermedad BA, por lo menos en pacientes inmunocomprometidos en San Francisco (27). Otro foco de infección por *B. quintana* («la fiebre urbana de las trincheras») ha sido identificada entre alcohólicos sin hogar en Seattle (43,44). ¿Cuán común son las infecciones por *B. quintana*? y ¿son transmitidas por piojos? y ¿la transmisión es estrictamente entre humanos, como se creyó durante la primer guerra mundial (37)? La enfermedad asociada a *B. quintana* no tiene ningún nexo conocido con un vector vertebrado alternativo (tales como los gatos).

Bartonella elizabethae se conoce sólo a partir de un aislamiento en un hombre que sobrevivió a una endocarditis seguida de cirugía de reemplazo de la válvula aórtica (45). ¿Tiene más importancia para la salud pública este microorganismo? ¿qué otras especies de *Bartonella* restan todavía por identificarse? y ¿qué enfermedades pueden ocasionar?

Los miembros del género *Bartonella* son exquisitamente sensibles a los antibióticos *in vitro* (30,46). ¿Por qué entonces hacen que los pacientes con CSD no respondan tan rápidamente y coherentemente a la terapia antibiótica como lo hacen los pacientes con BA? Una hipótesis es que los pacientes inmunocompetentes de algún modo secuestran a los microorganismos infecciosos más allá del alcance de los antibióticos, mientras que los pacientes inmunocomprometidos no. Una hipótesis alternativa que observa la respuesta diferencial de los antibióticos, reconoce que muchas de las señales de la CSD son inmuno-mediadas; los antibióticos, aun cuando son efectivos en neutralizar o matar bacterias, no pueden aliviar inmediatamente la larga duración de las manifestaciones inmunológicas del tejido a la estimulación antigénica. Viceversa, en la ausencia de capacidad inmunológica para reaccionar a la infección bacteriana por formar granulomas, como en el caso de personas inmunocomprometidas severas con BA, los antibióticos son generalmente efectivos en aliviar los síntomas y las señales de infección. ¿Esto sugiere que posibles manifestaciones no granulomatosas de CSD (por ejemplo, neurorretinitis y encefalopatía) deberían responder bien a la terapia antibiótica apropiada?

Aunque la BA ha sido descrita en pacientes inmunocompetentes (15), la extensa mayoría de los pacientes con BA son inmunocomprometidos (14). ¿Cuáles son los factores que explican por qué *B. henselae* y *B. quintana* inducen lesiones proliferativas vasculares, como la BA y peliosis bacilar parenquimatosa (parenchymal bacillary peliosis), casi exclusivamente en pacientes inmunocomprometidos severos?

¿Qué porcentaje del relativamente gran número de enfermedades febriles no diagnosticadas entre personas infectadas con HIV son de hecho debido a infecciones de especies de *Bartonella*? La respuesta a esta importante pregunta puede ayudar a aliviar significativamente la morbilidad entre pacientes infectados de HIV. La potencialidad para la selección de la droga-resistencia durante la terapia antimicrobiana a largo plazo merece análisis.

¿El 4-6 % de positividad de Anticuerpos IFA en la enfermedad asociada a *Bartonella*, realizada en un estudio «control» de población normal, sugiere una enfermedad común sub-diagnosticada o sub-clínica?

¿Es posible inmunizar gatos y de esta manera interrumpir la transmisión a humanos de *B. henselae*? Los datos preliminares sugieren que gatos con bacteriemia asintomática pueden tratarse con éxito

con terapia antimicrobiana (36). Una vez eliminada la bacteriemia, ¿son estos gatos susceptibles a la reinfección?

¿Están las complicaciones ocasionalmente asociadas a la CSD y a la BA con cepas de diferentes especies de *Bartonella* o son las variaciones en la presentación clínica estrictamente funciones de la dosis, ruta de inoculación, y condición inmune?

Y finalmente, ¿en qué papel, si lo tiene, *A. felis* reaparece como un agente de enfermedad humana? ¿Es responsable *A. felis* del número relativamente bajo de casos semejantes a la linfadenopatía de la CSD que no tienen evidencia de anticuerpos contra *B. henselae*? O ¿hay otra explicación para la asociación originalmente propuesta entre *A. felis* y la CSD que no se ha descubierto?

El reconocimiento de la importancia de las enfermedades asociadas a *Bartonella* continuará con la proliferación de preguntas sin respuesta. Considerando que los nuevos sub-esquemas continuarán sin abrirse, el nuevo rompecabezas no estará totalmente sin forma, y las respuestas a preguntas de historia natural y epidemiología, mejorarán el diagnóstico y tratamiento, y los métodos para la intervención de las enfermedades podrían ahora comenzar a abrirse rápidamente.

Referencias

1. Emmons RW. Cat scratch disease: the mystery finally solved? *Ann Intern Med* 1984;100:303-4.
2. Goldsmith MF. Has AFIP debugged the cat scratch mystery? *JAMA* 1983; 250:2745-7.
3. Emmons RW, Riggs JL, Schachter J. Continuing the search for the etiology of cat scratch disease. *J Clin Microbiol* 1976; 4:112-4.
4. Carithers HA. Cat scratch disease: an overview based on a study of 1,200 patients. *Am J Dis Child* 1985; 139:1124-33.
5. Margileth AM. Cat scratch disease. *Adv Pediatr Infect Dis* 1993;8:1-21.
6. Karim AA, Cockerell CJ, Petri WA. Cat scratch disease, bacillary angiomatosis, and other infections due to *Rochalimaea*. *N Engl J Med* 1994;330: 1509-15.
7. Zangwill KM, Hamilton DH, Perkins BA, et al. Epidemiology, risk factors, and evaluation of a new diagnostic test. *N Engl J Med* 1993;329:8-13.
8. Warwick WJ. The cat-scratch syndrome, many diseases or one disease? *Prog Med Virol* 1967;9:256-301.
9. Johnson WT, Helwig EB. Cat-scratch disease (histopathologic changes in the skin). *Arch Dermatol* 1969;100:148-54.
10. Wear DJ, Margileth AM, Hadfield TL, Fisher GW, Schlagel CJ, King FM. Cat scratch disease: a bacterial infection. *Science* 1983;221:1403-5.
11. English CK, Wear DJ, Margileth AM, Lissner CR, Walsh GP. Cat scratch disease: isolation and culture of the bacterial agent. *JAMA* 1988; 259:1347-52.
12. Brenner DJ, Hollis DG, Moss CW, English CK, et al. Proposal to *Afipia* gen. nov., with *Afipia felis* sp. nov. (Formerly the Cat Scratch Bacillus), *Afipia clevelandensis* sp. nov. (Formerly the Cleveland Clinic Strain), *Afipia broomeae* sp. nov., and three unnamed genospecies. *J Clin Micro* 1991;29: 2450-60
13. Stoler MH, Bonfiglio TA, Steigbigel RT, Pereira M. An atypical subcutaneous infection associated with acquired immune deficiency syndrome. *Am J Clin Pathol* 1983;80:714-8.
14. Koehler JE, Tappero JW. AIDS Commentary: bacillary angiomatosis and bacillary peliosis in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1993;17:612-24.
15. Tappero JW, Koehler JE, Berger TG, Cockerell CJ, Lee T-H, Busch MP, Stites DP, Mohle-Boetani J, Reingold AL, LeBoit PE. Bacillary angiomatosis and bacillary splenitis in immunocompetent adults. *Ann Intern Med* 1993; 118:363-5.
16. Perkocho LA, Geaghan SM, Yen TS, et al. Clinical and pathological features of bacillary peliosis hepatitis in association with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1990;323:1581-6.
17. Kemper CA, Lombard CM, Dersinski SC, Tompkins LS. Visceral bacillary epithelioid angiomatosis: possible manifestations of disseminated cat scratch disease in the immunocompromised host: a report of two cases. *Am J Med* 1990;89:216-22.
18. Slater LN, Welch DF, Hensel D, Coody DW. A new recognized fastidious gram-negative pathogen as a cause of fever and bacteremia. *N Engl J Med* 1990;323:1587-93.
19. Black JR, Herrington DA, Hadfield TL, Wear DJ, Margileth AM, Shigekawa B. Life-threatening cat scratch disease in an immunocompromised host. *Arch Intern Med* 1986;146:394-6.
20. Koehler JE, LeBoit PE, Egbert BM, Berger TG. Cutaneous vascular lesions and disseminated cat scratch disease in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and AIDS-related complex. *Ann Intern Med* 1988; 109:449-55.
21. LeBoit PE, Berger TG, Egbert BM, Beckstead JH, Yen TS, Stoler MH. Epithelioid haemangioma-like vascular proliferation in AIDS: manifestation of cat-scratch disease bacillus infection? *Lancet* 1988;1:960-3.
22. Tappero JW, Mohle-Boetani J, Koehler JE, Swaminathan B, Berger TG, LeBoit PE, Smith LL, Wenger JD, Pinner RW, Kemper CA, Reingold AL. The epidemiology of bacillary angiomatosis and bacillary peliosis. *JAMA* 1993;269:770-5.
23. Tappero JW, Koehler JE. Cat scratch disease and bacillary angiomatosis [letter]. *JAMA* 1991;266:1938-39.
24. Relman DA, Loutif JS, Schmidt TM, Falkow S, Tompkins LS. The agent of bacillary angiomatosis: an approach to the identification of uncultured pathogens. *N Engl J Med* 1990; 323: 1573-80.
25. Regnery RL, Anderson BE, Clarridge III, JE, Rodriguez-Barradas MC, Jones DC, Carr JH. Characterization of a novel *Rochalimaea* species, *R. henselae*, sp. nov., isolated from blood of a febrile, human immunodeficiency virus-positive patient. *J Clin Microbiol* 1992;30:265-74.
26. Welch DF, Pickett DA, Slater LN, Steigerwalt AG, Brenner DJ. *Rochalimaea henselae*, sp. nov., a cause of septicemia, bacillary angiomatosis, and parenchymal bacillary peliosis. *J Clin Microbiol* 1992;30:275-80.
27. Koehler JE, Quinn FD, Berger TG, LeBoit PE, Tappero JW. Isolation of *Rochalimaea* species from cutaneous and osseous lesions of bacillary angiomatosis. *N Engl J Med* 1992; 327:1625-31.
28. Tappero J, Regnery R, Koehler J, Olson J. Detection of serologic response to *Rochalimaea henselae* in patients with bacillary angiomatosis (BA) by immunofluorescent antibody (IFA) testing. Program Abstr. 32nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Anaheim, Calif. Oct 10-14, 1992, Abstr. no. 674.
29. Regnery RL, Olson JG, Perkins BA, Bibb W. Serological response to «*Rochalimaea henselae*» antigen in suspected cat scratch disease. *Lancet* 1992;339:1443-5.
30. Dolan MJ, Wong MT, Regnery RL, Jorgensen JH, Garcia M, Peters J, Drehner D. Syndrome of *Rochalimaea henselae* adenitis suggesting cat scratch disease. *Ann Intern Med* 1993;118:331-6.
31. Anderson B, Sims K, Regnery R, Robinson L, Schmidt MJ, Goral S, Hager C, Edwards K. Detection of *Rochalimaea henselae* DNA in specimens from cat scratch disease patients by PCR. *J Clin Microbiol* 1994;32:942-8.
32. Szalc Kelly C, Edwards KM, Perez-Perez G, Regnery RL, Perkins BA. A new controversy in the etiology of cat scratch disease: *Afipia felis* or *Rochalimaea henselae*? Program Abstr. 32nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Anaheim, Calif., Oct 10-14, 1992. Abstr. no. 1565.
33. Perkins BA, Swaminathan B, Jackson LA, Brenner DJ, Wenger JD, Regnery RL. Case 22-1992—pathogenesis of cat scratch disease [letter]. *N Engl J Med* 1992;327:1599-600.
34. Anderson B, Kelley C, Threlkel R, Edwards K. Detection of *Rochalimaea henselae* in cat scratch disease skin test antigens. *J Infect Dis* 1993;168:1034-6.
35. Regnery R, Martin M, Olson J. Naturally occurring «*Rochalimaea henselae*» infection in domestic cat. *Lancet*. 1992; 340:557-8.
36. Koehler JE, Glaser CA, Tappero JW. *Rochalimaea henselae* infection: a new zoonosis with the domestic cat as reservoir. *JAMA* 1994;271:531-5.
37. Strong RP (ed.) Trench fever: Report of Commission, Medical Research Committee, American Red Cross. Oxford: Oxford University Press, 1918:40-60.
38. Schultz MG. A history of bartonellosis (Carrion's disease). *Am J Trop Med Hyg* 1968;17:503-15.
39. Lucey D, Dolan MJ, Moss CW, Garcia M, Hollis DG, Wegner S, Morgan G, Almeida R, Leong D, Greisen KS, Welch DF, Slater LN. Relapsing illness due to *Rochalimaea henselae* in immunocompetent hosts: Implication for therapy and new epidemiological associations. *Clin Infect Dis* 1992;14:683-8.
40. Brenner DJ, O'Connor SP, Winkler HH, Steigerwalt AG. Proposals to unify the genera *Bartonella* and *Rochalimaea*, with descriptions of *Bartonella quintana* comb. nov., *Bartonella vinsonii* comb. nov., *Bartonella henselae* comb. nov., and *Bartonella elizabethae* comb. nov., and to remove the family *Bartonellaceae* from the order Rickettsiales. *Int J Syst Bacteriol* 1993; 43:777-86.
41. Noguchi H, Battistini TS. Etiology of Oroya fever. I. Cultivation of *Bartonella bacilliformis*. *J Exp Med* 1926; 43:851-64.
42. Hadfield TL, Warren R, Kass M, Brun E, Levy C. Endocarditis caused by *Rochalimaea henselae*. *Human Pathol* 1993; 24: 1140-41.
43. Spach DH, Callis KP, Paauw DS, Houze YB, Schoenknecht FD, Welch DF, Rosen H, Brenner DJ. Endocarditis caused by *Rochalimaea quintana* in a patient infected with human immunodeficiency virus. *J Clin Microbiol* 1993;31:692-4.
44. Spach DH, Larson AM, Coyle MB, Kanter AS, Welch DF, Stamm AM. Unanticipated *Rochalimaea quintana* bacteremia in patients with chronic alcoholism. [Late Breaker Abstracts]. In: Program Supplement of the 33rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, D.C.: American Society for Microbiology, 1993.
45. Daly JS, Worthington MG, Brenner DJ, Moss CW, Hollis DG, Weyant RS, Steigerwalt AG, Weaver RE, Daneshvar MI, O'Connor SP. *Rochalimaea elizabethae* sp. nov. isolated from a patient with endocarditis. *J Clin Microbiol* 1993;31:692-4.
46. Myers WF, Grossman DM, Wissemann CL. Antibiotic susceptibility patterns in *Rochalimaea quintana*, the agent of trench fever. *Antimicrob Agents Chemother.* 1984; 25:690-3.

Un Brote de infección por *Shigella sonnei* Asociada al Consumo de Lechuga Iceberg

Al Editor: Los brotes de *Shigella sonnei* en Inglaterra y Gales están asociados típicamente con las escuelas primarias y las enfermerías. El modo de transmisión es comúnmente de persona a persona por ruta feco-oral (1). En un brote de intoxicación alimentaria por *Sh. sonnei* entre adultos en varios países del Noroeste de Europa en Junio de 1994, el vehículo de infección pareció ser la lechuga Iceberg (2).

A principios de Junio, el «Communicable Disease Surveillance Centre» (CDSC), «Public Health Laboratory Service», recibió un informe de un aumento de casos de infecciones domésticas debidas a *Sh. sonnei* en Suecia desde un sistema de información internacional Europeo basado en la red Salmnet, para infecciones humanas producidas por salmonella que brinda una base de datos «on-line». En este caso la red se usó para shigelosis. De 100 casos reportados de infección por *Sh. sonnei* en Suecia, 52 ocurrieron en dos brotes mediados de mayo. Muchos casos parecidos fueron debido a una infección de origen alimenticio, y la lechuga Iceberg y los langostinos congelados pelados fueron implicados como la fuente de infección. Los fagos de *Sh. sonnei* tipos 2 y 3 alfa se asociaron con los brotes, y los fagos tipos 2 y 65 se aislaron de casos esporádicos.

Fue enviado un mensaje a lo largo de Inglaterra y Gales en Epinet (un sistema de datos electrónicos rápidos transferible a todos los Consultores del «Communicable Disease Control» [CsCDC] en cada Distrito de los Public Health Laboratories [PHLs] y otras agencias involucradas en el control de las enfermedades infecciosas) pidiendo información sobre posibles infecciones de origen alimentario producidas por *Sh. sonnei* para ser enviadas al CDSC y sobre aislamientos para ser referidos al Laboratory of Enteric Pathogens (LEP) para fagotipia.

Estudios Epidemiológicos

Los informes de laboratorio sobre la infección producida por *Sh. sonnei* recibidos mediante el sistema de informes de rutina en el CDSC fueron analizados para determinar el grupo de edad y la distribución por sexo durante las semanas 21 a 24.

Después del mensaje en Epinet, los CsCDC y los directores de laboratorio que informaron casos clínicos para los cuales fue aislada *Sh. sonnei* pidieron que se administre y remitan cuestionarios sobre casos aparentemente esporádicos entre adultos sin historia reciente de viaje en el extranjero. Se buscó la historia y detalles personales de enfermedad y de exposición a alimentos en particular.

Durante Junio se informaron varios brotes pequeños y en grupos. Los CsCDC pidieron los resultados de cualquier estudio analítico epidemiológico al CDSC. Los resultados del sistema de informe del laboratorio nacional se muestran en la Tabla 1. Aunque había menos informes en las primeras 20 semanas de 1994 que en un período similar en 1993, había más informes en las semanas 21 a 24 y muchos informes fueron entre adultos. La proporción de informes totales constituida por esos adultos fue de 66% en las semanas 21 a 24 de 1994 comparados con el 44% del mismo período en 1993.

La proporción en mujeres en los 2 períodos fue de 42% en 1994 comparada con 26% en 1993. Se distribuyeron cuarenta cuestionarios. En casi todos los casos, los pacientes (38/40) habían comido diversos tipos de ensalada de los cuales la más común era la lechuga Iceberg. La lechuga se había consumido en restaurantes, «pubs», y en los hogares de

los pacientes. La lechuga había sido comprada en supermercados, verdulerías, y mercados callejeros. En un brote en Northampton, 21 (52%) invitados a una fiesta se enfermaron presentando diarrea. *Sh. sonnei* fue aislada de muestras fecales. La enfermedad se asoció significativamente con el consumo de la lechuga iceberg (riesgo relativo 3,68, intervalo de confianza 1,34 - 10,11, $p = 0,0004$).

La hipótesis que ese consumo de lechuga iceberg estuvo asociada con una infección aparentemente esporádica con *Sh. sonnei* en adultos fue probada por un estudio caso-control. Se definió un caso por una persona de 14 o más años de edad que se enfermara después del 1ro. de Mayo de 1994, y tuviera evidencia microbiológica (aislamiento fecal) de infección por *Sh. sonnei*, sin historia reciente de viaje al extranjero, y sin contacto identificable con otro caso-

paciente en los 3 días antes de la iniciación. Los controles fueron designados por el caso-paciente y equiparados por sexo, edad (dentro de un rango de 10 años de edad), y área de residencia (dentro de un radio de 10 millas del caso). Para cada caso se buscaron tres controles equiparados. Un cuestionario fue administrado por teléfono por tres encuestadores desde el CDSC. Se buscaron los detalles clínicos y demográficos de exposición a alimentos, incluyendo la lechuga iceberg mencionada en cuestionarios de investigación.

Veintiocho casos-pacientes y 49 controles equiparados se entrevistaron y, después de excluidos aquellos que tuvieron viajes recientes al extranjero y controles que habían estado enfermos, se analizaron como resultado 27 casos y 44 controles. La edad media de los caso-pacientes fue de 47 años, y

Tabla 1. *Shigella sonnei* en Inglaterra y Wales. Informes de Laboratorio al CDSC

año	número de informes(%)				
	semana 1-20		semana 21-24		semana 1-24
	total	total	adultos	mujeres	total
1993	3190	480(100)	211(44)	127(26)	3670
1994	1557	505(100)	333(66)	214(42)	2062

Tabla 2. *Sh. sonnei* estudio caso-control. Análisis de variable simple.

Alimento	comió	Casos (n=27)		Controles (n=44)			Num. de grupos	p-valor
		no comió	% comió	comió	no comió	% comió		
Langostino	4	22	15	7	37	15	(26s)	0.9388
Camarones	0	27	0	1	43	14	(27s)	0.3070
Filetes	7	19	27	6	37	14	(27s)	0.0139
Hamburguesas	5	22	19	12	32	27	(27s)	0.2045
Ensalada	25	2	93	34	10	77	(27s)	0.0081
Carne fría	15	10	60	29	13	69	(23s)	0.7708
Tomate	22	4	85	33	11	75	(26s)	0.1039
Cebolla de primavera	5	21	19	9	35	21	(26s)	0.7556
Apio	5	22	19	5	39	11	(27s)	0.2956
Pepino	16	11	59	31	13	71	(27s)	0.3798
Otras ensaladas	16	10	62	26	18	59	(26s)	1.0000
Lechuga	25	2	93	31	13	71	(27s)	0.0007
Lechuga Coss	2	20	9	3	25	11	(17s)	1.0000
Lechuga Webbs	5	18	22	4	34	11	(21s)	0.2632
Lechuga Lambs	2	17	11	6	36	14	(19s)	0.1002
Lechuga Raddcio	4	20	17	7	34	17	(23s)	0.8720
Lechuga Iceberg	17	8	68	19	23	45	(25s)	0.0023
Lechuga Frisee	5	18	22	4	37	10	(22s)	0.2582
Hogar	15	8	65	27	16	63	(23s)	0.8494
Restaurant	6	16	27	5	33	13	(21s)	0.1546
Bar	4	18	18	2	34	6	(20s)	0.0795
Otras vías	10	14	42	7	31	18	(22s)	0.0012

el rango fue de 19 a 79 años. Ocho casos fueron entre hombres y 19 entre mujeres. Todos los caso-pacientes tuvieron diarrea (p. ej., tres o más episodios en un período de veinticuatro horas), aunque sólo cuatro de los 27 informaron la presencia de sangre en las heces, 25 de 27 tuvieron dolor abdominal, y 11 informaron vómitos. La duración media de los síntomas fue 9 días, y el rango fue de 4 a 25 días. Tomando en cuenta el apareamiento inherente en el diseño del estudio, se realizó un análisis equiparado. En cualquier análisis los 27 conjuntos equiparados fueron posibles. Para 13 conjuntos había un control por caso, para 11 conjuntos había 2 por caso, y para 3 conjuntos había 3 controles por caso. El análisis de variable simple de los diferentes alimentos consumidos reveló los posibles factores de riesgo ($p < 0.2$) (Tabla 2). Un modelo multivariable se adaptó con todas esas variables incluidas. Este procedimiento se repitió, eliminando los items no significativos en cada etapa. En el tercer modelo, el único ítem importante restante fue la lechuga Iceberg ($p = 0.0172$). El índice de probabilidad estima que la relación para la lechuga Iceberg fue 13,8 (95% intervalo de confianza 1,26 a 150,5)

En casos esporádicos asociados con el consumo de lechuga de restaurantes particulares o de lugares públicos, fue posible comparar la fecha de iniciación con la fecha de entrega de la lechuga Iceberg por los mayoristas. La cadena de distribución fue trazada mediante importadores que abastecen al por mayor a mercados en Inglaterra. Los mayoristas fueron abastecidos por empacadores en España. Esto fue coincidente con los hallazgos de los investigadores en el brote Noruego. En la lechuga Iceberg investigada por el servicio del «Public Health Laboratory» durante la segunda semana de Junio 1994 no creció *Sh. sonnei*. Sin embargo, la temporada de lechuga Iceberg en España, que comenzó en Octubre, terminó a principios de Junio, y la fuente de lechuga disponible para la prueba no pudo ser localizada.



Estudios de laboratorio

Todos los aislamientos de *Sh. sonnei* referidos a LEP después del mensaje de Epinet fueron analizados por fagos mediante el uso del esquema descrito por Hammerstrom (3) y Kallings y Sjoberg (4), según un protocolo suministrado por Dr. R. Wollin, «Swedish Institute of Infectious Disease Control», Sweden. Los aislamientos se analizaron también para

la resistencia a un rango de antibióticos por la técnica de dilución en agar (5).

Un total de 495 aislamientos fueron referidos a LEP entre el 14 de Junio y el 31 de Julio, desde 51 laboratorios en Inglaterra y Gales. La mayoría de los aislamientos fueron de infecciones esporádicas, pero en algunos brotes locales, hubo una fuerte asociación epidemiológica entre la enfermedad y el consumo de lechuga Iceberg. Dos fagotipos predominaron entre los 19 tipos identificados durante este período, PT 2 (42,6% de los aislamientos) y una variante del PT 65 provisionalmente designado PT L (15,9%). En contraste, aunque fueron identificados un número pequeño de aislamientos de PT 65 y PT L entre cepas de *Sh. sonnei* aisladas en Inglaterra y Gales en 1991 y 1992, ningún aislamiento de PT 2 fue observado antes de mayo de 1994. Hacia el fin del brote, PT 3 y PT 6 se reestablecieron en Inglaterra y Gales como los tipos predominantes, tal como lo habían sido en años previos.

Una excepción al mencionado modelo fue un brote en North Wales, que involucró a varios niños y adultos, en que la infección fue asociada o con la ingestión de helado en un establecimiento particular o por tener contacto con niños que lo habían hecho. Los 73 aislamientos de PT 62 se asociaron con este brote.

Un total de 357 *Sh. sonnei* aisladas durante este período (72.1%) fueron totalmente sensibles a todas las drogas probadas. Los fagotipos PT2 (87% totalmente sensibles) y PT L (99%) fueron predominantemente sensibles, como lo fueron todos los aislamientos de PT 62; usualmente uno esperaría que más del 70% de los aislamientos de *Sh. sonnei* sean resistentes a una o más drogas. El uso del mismo esquema de fagotipo a través de varios países Europeos ha facilitado la referencia cruzada entre los brotes Británicos, Alemanes, y Suecos. Los fagotipos 2 y 65 (o la variante estrechamente relacionada PT L) fueron identificadas en varios países.

Del estudio epidemiológico, se concluyó por la alta evidencia estadística ($p = 0,0172$) que el consumo de la lechuga congelada estaba asociada con el riesgo de enfermarse; junto con los informes de otros países Europeos, incluyendo Escocia, Suecia, y Noruega, y la asociación temporal del brote con la temporada de lechuga Iceberg de España, que implicó a la lechuga como la fuente de infección. Esto fue corroborado por estudios de laboratorio, que mostraron un cambio predominante en los fagotipos durante el período del brote. La predominancia de los mismos fagotipos en la lechuga asociados a las infecciones por *Sh. sonnei* en varios países agregaron peso adicional a esta conclusión.

En Inglaterra, hubo varias versiones anecdóticas de infección dual con salmonellae y virus así como también *Sh. sonnei*. Esto sucedió también en infecciones en Noruega y Suecia (6). Una explicación plausible sería que el agua contaminada con

materia fecal se usó para regar la lechuga o para enfriarla después de empaquetarla. Si la lechuga Iceberg no es lavada completamente antes del consumo, la contaminación podría mantenerse en las hojas.

Este estudio demuestra tanto la importancia de coordinar resultados de laboratorio y de investigaciones epidemiológicas como el valor de las comunicaciones rápidas y la implementación de técnicas comunes de tipificación en diversos países Europeos.

J.A. Frost, M.B. McEvoy,* C.A. Bentley, Y. Andersson, y B. Rowe**

Laboratory of Enteric Pathogens, Central Public Health Laboratory, London, England

*Communicable Disease Surveillance Centre, London, England

**Swedish Institute for Infectious Diseases Control, Stockholm, Sweden



Referencias

1. Newman CPS. Surveillance and control of *Shigella sonnei* infection. Communicable Disease Report 1993; 3: R63-8.
2. Anonymous. A foodborne outbreak of *Shigella sonnei* infection in Europe. Communicable Disease Report 1994; 4 No. 25.
3. Hammerstrom E. Phage typing of *Shigella sonnei*. Acta Med Scand 1949. 133 (Suppl 223).
4. Kallings LO, Lindberg AA, Sjoberg L. Phage typing of *Shigella sonnei*. Arch Immun Ther Exp 1968; 16: 280-7.
5. Frost JA. Testing for resistance to antimicrobial drugs. In: Chart H, ed. Methods in practical laboratory bacteriology. Boca Raton Fla.: CRC Press; 1994.
6. Kapperud G, Rorvik LM, Hasseltvedt V, et al. Outbreak of *Shigella sonnei* infection traced to imported iceberg lettuce. J Clin Microbiol, in press.

¿Enfermedad de Lyme en Australia? Todavía a Probarse!

Al Editor: El primer caso de un síndrome equiparable con la Enfermedad de Lyme se informó en la región del Hunter Valley de New South Wales (NSW) en el sudeste de Australia en 1982, pero no había ninguna serología confirmatoria. Más casos clínicos, nuevamente sin confirmación serológica, fueron informados en 1986, dos en la costa austral y uno en la costa central de NSW. Los «Queensland State Health Laboratories» informaron que 186 (14,9%) de 1.247 sueros tomados de pacientes entre 1986-1989 mostraron respuesta serológica de anticuerpos a *Borrelia burgdorferi* 64 por la prueba de inmuno fluorescencia indirecta (IFA), pero ninguno de estos resultados fueron confirmados por inmunoblot.

En 1988, comenzó una investigación multidisciplinaria de casos presuntos de la Enfermedad de Lyme, comprendiendo estudios clínicos, serológicos, de vector, y de hospedador reservorio, y los resultados de estos estudios han sido publicados (1). Lo que sigue aquí es derivado de los datos acumulados publicados e inéditos del equipo de investigación, y de los miembros que se acreditan en el agradecimiento.

En los últimos 6 años, principalmente a causa de la publicidad local, ha habido un aumento en las pruebas serológicas para la Enfermedad de Lyme en Australia, particularmente del sudeste de Australia. La prueba ha sido frecuentemente realizada en pacientes con problemas de salud carentes de diagnóstico. Así, la mayoría de los pacientes de la Enfermedad de Lyme vistos por los especialistas infecciosos son autoseleccionados y son remitidos para evaluación en base de la exposición a garrapatas e informados como prueba serológica positiva para Enfermedad de Lyme.

Los pacientes con resultados serológicos positivos frecuentemente tienen síntomas de larga duración para los cuales no se ha establecido otro diagnóstico. Los síntomas más comunes son músculo esqueléticos, incluyendo mialgias y artralgias sin la evidencia objetiva de hinchazón articular, y los sín-

dromes que involucran fatiga y pérdida de energía se asemejan al síndrome de fatiga crónica. Algunos pacientes cumplen con criterios diagnósticos correspondientes a la fibromialgia. Los síntomas siguientes más comunes son neurológicos, e incluyen dolores de cabeza frecuentes, incapacidad para concentrarse, y pérdida de la memoria. La manifestación dermatológica más común de la Enfermedad de Lyme crónica, la acrodermatitis crónica atrophicans, vista ocasionalmente en Europa y rara vez en los Estados Unidos, no ha sido informada en Australia.

La manifestación dermatológica característica de la Enfermedad de Lyme aguda, se ha informado en el sudeste de Australia en unos pocos casos de eritema migrante, pero el diagnóstico clínico puede confundirse por reacciones de hipersensibilidad a la picadura de garrapata; una reacción eritematosa espectacular está frecuentemente asociada con la picadura de *Ixodes holocyclus*, la garrapata más común que ataca a humanos en NSW. Sólo ocho especímenes derivados a nuestro laboratorio incluyeron biopsias de piel para aislar espiroquetas. *B. burgdorferi* s.l. fue aislada de un paciente que regresó de Europa, pero no se aisló ninguna espiroqueta de pacientes locales.

En nuestro servicio de diagnóstico serológico, se ha usado un enzimo inmuno ensayo (ELISA) para IgG y una IFA para IgG e IgM con antígenos derivados de *B. burgdorferi* norteamericana cepa B31 (2). Desde 1988 hasta Abril 1994, de 4.372 pacientes locales, 78 (1,8%) fueron positivos para IgG por ambos métodos. La totalidad de los 78 pacientes fueron analizados para IgG por Western blot usando para la confirmación una cepa virulenta norteamericana de *B. burgdorferi* cepa 297 y una cepa Alemana designada B7: con *B. burgdorferi* cepa 297, 46 pacientes estudiados mostraron cuatro bandas indicadoras; con la cepa Europea B7, 22 pacientes analizados mostraron tres bandas indicadoras; las bandas usadas fueron 18, 21, 28, 30, 31, 34, 39, 41, 45, 58, 66, 83, y 93 kDa, modificadas por Dressler et al (3). Otros 24 pa-

cientes con diversos síndromes bacteriológicos, viró-sicos, o autoinmunes no relacionados a la Enfermedad de Lyme se probaron como controles: con la cepa 297, las 11 muestras control mostraron dos bandas indicadoras, y con la cepa B7, las 10 muestras control mostraron dos bandas indicadoras.

Un grado alto de reactividad cruzada fue demostrada con los controles, particularmente con respecto a las bandas 31, 41, 58, y 66 Kda tanto con el antígeno Europeo como con el Estadounidense. Como ninguno de los 78 pacientes, incluyendo los de la última etapa de pacientes positivos presuntos por ELISA e IF, mostraron más de cuatro bandas específicas a un antígeno, se considerarían negativos por los criterios de Dressler et al (3). Menos del 1% de todos pacientes referidos se adaptaron a la definición de vigilancia nacional de caso usada en los Estados Unidos por los «Centers for Disease Control and Prevention». Los problemas de especificidad y sensibilidad asociados con las pruebas serológicas para la Enfermedad de Lyme son bien reconocidos, particularmente en Australia donde no ha sido aislada ninguna espiroqueta local para su uso como antígeno de referencia.

La tasa de seroprevalencia para la infección en humanos por *B. burgdorferi* ha sido comparada entre grupos de exposición de garrapata catalogados como: alta 200 (residentes rurales) y baja 200 (residentes urbanos) en la costa de NSW, por el uso de ELISA para IgG. No se encontró diferencia significativa entre los dos grupos, y el valor total de seropositividad fue 2,2% (9/400). Una encuesta paralela en perros en NSW ha mostrado un resultado similar con un valor total de seropositividad de 2,5% (6/239). Estos resultados contrastan con los informados en áreas conocidas de enfermedad endémica fuera de Australia que tienen poblaciones rurales con tasas de seropositivos apreciablemente más altas. La baja tasa encontrada por nuestras encuestas es similar a las encontradas por otros estudios emprendidos en áreas donde la Enfermedad de Lyme no es endémica, y con 1%-3% de resultados serológicos positivos en humanos cuya causa ha sido las reacciones cruzadas de anticuerpos (4).

Desde Enero de 1990 a Diciembre de 1992, se recolectaron garrapatas en áreas asociadas con casos presuntos de Enfermedad Lyme y se examinaron para espiroquetas para detectar al posible agente causal en vectores potenciales. Las garrapatas se recolectaron a lo largo de la costa oriental de Australia, desde el sur de Queensland a través de NSW al norte de Victoria, por acopio de hábitats naturales, y a partir de animales domésticos y otros animales nativos. La detección de espiroquetas fue intentada por microscopía en campo oscuro y cultivando contenidos de intestino y por prueba directa de garrapatas mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para detectar el gen específico de la flagelina de *Borrelia* (5).

En el total, se procesaron más de 12.000 garrapatas (>1.000 por PCR), incluyendo 7.922 *I. holocyclus* (1). No fue detectada ninguna espiroqueta por microscopía de campo oscuro o por PCR. Objetos semejantes a espiroquetas (Spirochete-like objects- SLOs), se observaron en 94 cultivos de sangre de garrapatas y sólo en cultivos con contaminantes bacterianos presumiblemente de la alimentación sanguínea. Algunos SLOs brindaron resultados positivos de fluorescencia cuando se probaron con anticuerpos específicos policlonales anti *Borrelia*, pero las pruebas con anticuerpos monoclonales (anti-flagelina H9724, anti-OspA H5332, anti-OspB H6831) fueron negativas. Las microfotografías electrónicas mostraron que los SLOs no fueron típicos de *Borrelia*, estaban compuestos de fibras, y probablemente no fueran espiroquetas. Las microfotografías electrónicas fueron parecidas a las microfotografías de SLOs recuperadas de cultivos contaminados de garrapatas en los Estados Unidos y Europa y se pensó que estaba compuesto de cúmulos de flagelos bacterianos, probablemente de los contaminantes. La caracterización molecular indicó que los SLOs no estaban relacionados a *B. burgdorferi*.

Un pequeño número de animales vertebrados nativos (13 ratas nativas *Rattus fuscipes*, 3 "bandicoots" *Perameles nasuta*, y 1 ratón marsupial *Antechinus stuartii*) atrapados en la costa austral de NSW fueron biopsiados por punción de oreja (6) para el cultivo e investigación por PCR, pero no se encontró evidencia de *Borreliae*. El muestreo animal fue claramente inadecuado, y los primers de PCR usados para la garrapata y los animales estudiados pueden haber sido inapropiados e incapaces de identificar espiroquetas nativas Australianas; sin embargo, las extensas investigaciones de contenidos intestinal de garrapatas por cultivo y microscopía en campo oscuro fueron también negativas para *Borreliae*.

Hay algunas diferencias importantes en la Enfermedad de Lyme entre Australia y las áreas endémicas del hemisferio Norte con respecto a la historia natural de la borreliosis. No existen en Australia garrapatas del complejo *I. persulcatus*, el principal vector para el ser humano en el hemisferio norte. En Australia oriental, el candidato vector lógico sería el *I. holocyclus*, que tiene una amplia gama de hospedadores y es la garrapata más común que pica a humanos. *I. holocyclus* no puede transmitir una cepa norteamericana de *B. burgdorferi* (7) pero la asociación con cualquier posible espiroqueta Australiana permanece sin resolver. Asimismo, ninguna de las especies de mamíferos identificadas como los hospedadores reservorios en el hemisferio Norte están presentes en Australia. Hay informes de espiroquetas en animales nativos Australianos, y un mamífero local podría ser un hospedador reservorio para una espiroqueta nativa que ocasionalmente infecta humanos mediante una garrapata vector y produce un síndrome clínico parecido a la Enfermedad

de Lyme; sin embargo, ninguna espiroqueta fue detectada en las garrapatas o los animales estudiados.

El diagnóstico de la Enfermedad de Lyme fuera de áreas conocidas como endémicas no deberían basarse únicamente sobre la serología porque algunos síndromes no relacionados, tales como las enfermedades autoinmunes y las reacciones cruzadas con otras bacterias, pueden producir falsos resultados positivos. Asimismo, un diagnóstico definitivo basado en terrenos clínicos solamente en un área no endémica es difícil de justificar sin el apoyo científico adecuado basado en el aislamiento del agente causal a partir del paciente, de otro paciente, o del vector conocido en la región. En Australia, el desacuerdo con respecto a qué constituye un resultado positivo serológico ha contribuido por demás a sobrediagnosticar la Enfermedad de Lyme. Hasta que un organismo sea aislado de un paciente local y se caracterice, la presencia de Enfermedad de Lyme en Australia permanecerá discutible.



Referencias

1. Russell RC, Doggett SL, Munro R, Ellis J, Avery D, Hunt C, Dickeson D., Lyme disease: a search for the causative agent in ticks in southeastern Australia. *Epidemiol Infect* 1994; 112:375-84.
2. Russell H, Sampson JS, Schmid GP, Wilkinson HW, Plikaytis B., Enzyme-linked immunosorbent assay and direct immunofluorescence assay for Lyme disease. *J Infect Dis* 1984; 149:465-70.
3. Dressler F, Whalen JA, Reinhardt BN, Steere AC. Western blotting in the serodiagnosis of Lyme disease. *J Infect Dis* 1993; 167:392-400.
4. Barbour AG, Fish D. The biological and social phenomenon of Lyme disease. *Science* 1993; 260:1610-6.
5. Persing DH, Telford III SR, Rys PN, Dodge DE, White TJ, Malawista SE, Spielman A. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA in museum specimens of *Ixodes dammini* ticks. *Science* 1990; 249:1420-3.
6. Sinsky RJ, Piesman J. Ear punch biopsy method for detection and isolation of *Borrelia burgdorferi* from rodents. *J Clin Microbiol* 1989; 27:1723-7.
7. Piesman J, Stone BF. Vector competence of the Australian paralysis tick, *Ixodes holocyclus*, for the Lyme disease spirochaete *Borrelia burgdorferi*. *Int J Parasitol* 1991; 21:109-11.



Agradecimientos

A mis colegas Rosemary Munro (microbiología clínica), «Department of Microbiology», «Liverpool Hospital», y Stephen Doggett (entomología), David Dickeson (serología), Danielle Avery (biología molecular), Cheryl Hunt (biología molecular), Joanne Mercer (microbiología), y Nicole Trivett (microscopía electrónica), CIDM en el Westmead Hospital, y John Ellis (biología molecular), «Department of Microbiology, University of Technology» Sydney, Richard Lawrence, «Clinical Superintendent of Medicine, Westmead Hospital», que brindaron valiosas discusiones sobre aspectos clínicos de presentación de caso. Nuestras investigaciones fueron apoyadas por el «National Health and Medical Research Council» y la «Ramaciotti Foundation».

Richard C. Russell

Department of Medical Entomology, Centre for Infectious Diseases and Microbiology, University of Sydney and Westmead Hospital, Westmead, Australia

Un nuevo Morbillivirus de la Neumonía Equina y su Transmisión a Humanos.

Al editor: En Septiembre 22 y 23 de 1994, las autoridades veterinarias en Queensland y en el CSIRO Laboratorio Australiano de Salud Animal («Australian Animal Health Laboratory») fueron avisados de un brote de enfermedad respiratoria aguda en caballos en un establo en Brisbane, suburbio de Hendra. El entrenador de los caballos había sido hospitalizado por una enfermedad respiratoria y estuvo en condición crítica. En ese momento, la causa de enfermedad de los caballos era incierta y cualquier nexo entre la enfermedad humana y equina era un pensamiento improbable. Se investigaron causas de envenenamiento, enfermedad exótica, virósica, y bacteriana. EL historial de los caballos en este aspecto fue considerada importante; (Figura 1) dos semanas antes de la enfermedad del entrenador, el 7 de Septiembre, dos caballos habían sido llevados al Hendra desde un establo de pre-carrera en Cannon Hill (6 km). Uno de éstos, una yegua preñada, enfermó y murió en 2 días. El otro caballo fue trasladado luego y nunca llegó a enfermarse. Por el 26 de Septiembre, 13 caballos habían muerto: la yegua; otros 10 caballos en el establo de Hendra; un caballo, que tuvo contacto muy cercano con caballos en el establo de Hendra, en una propiedad vecina; y uno que había sido transportado desde el establo a otro sitio (150 km). Cuatro caballos de Hendra y otros tres (uno en un establo adyacente, uno llevado a Kenilworth, y uno a Samford) se consideraron que habían estado expuestos y se habían recuperado de la enfermedad. Algunos de estos caballos fueron asintomáticos. Nueve caballos de Hendra habían permanecido inafectados. Los caballos enfermos estaban anoréxicos, deprimidos, comúnmente febriles (temperatura hasta 41°C), mostraron tasa respiratoria elevada, y llegaron a estar atáxicos. Una descarga nasal espumosa ocurrió antes de la muerte.

El 14 de Septiembre, el encargado en el establo de Hendra desarrolló una enfermedad semejan-

te a influenza caracterizada por fiebre y mialgia. Al día siguiente, el entrenador de caballos también se enfermó con síntomas similares. Ambos tuvieron contacto con la yegua agonizante, particularmente el entrenador quien se expuso a la descarga nasal mientras trataba de alimentarla; al tener abrasiones en sus manos y brazos. El encargado, un hombre de 40 años de edad, permaneció enfermo por 6 semanas y se recuperó gradualmente. Aparte de mialgia, también tuvo dolores de cabeza, letargo, y vértigo. El entrenador, un hombre de 49 años, era un fuerte fumador y mostró signos compatibles de infección con *Legionella*. Finalmente necesitó ventilación por el distress respiratorio y murió después de 6 días (Selvey L, et al. A novel morbillivirus infection causing severe respiratory illness in humans and horses, remitido).

A principios de la investigación diagnóstica en caballos, la fiebre equina Africana, influenza equina y herpes virus equino hiperagudo fueron excluidos como posibles causas por enzimo inmuno ensayo (ELISA) de captura antigénica, reacción en cadena de la polimerasa (PCR), o microscopía electrónica. Las pruebas para detectar la presencia de *Pasteurella*, *Bacillus anthracis*, *Yersinia*, *Legionella*, *Pseudomonas*, y *Streptobacillus moniliformis* fueron negativos, y venenos consistentes con la patología macroscópica y clínica, tales como el paraquat, fueron excluidos por pruebas específicas.

Sin embargo, dentro de los 3 días, un virus formador de sincicios fue detectado en cultivo de células Vero inoculadas con tejidos del caballo enfermo y luego de ahí en adelante se vio crecer en una amplia gama de células. Estos incluyeron células MDBK, BHK, y RK13. Consecutivamente, un virus formador de sincicios también fue aislado en células LLK-MK2 que se habían inoculado con el tejido de riñón del entrenador difunto. El aislamiento de estos virus y su caracterización preliminar por microscopía electrónica, inmunoelectromicroscopía, serología, y análisis

genéticos se describen en otra parte (Murray PK, et al. A new morbillivirus which caused fatal disease in horses and man, remitido).

En resumen, el análisis ultraestructural mostró que el virus es un miembro de la familia *Paramyxoviridae*. Es envuelto, pleomórfico (varía en tamaño de 38 nm a más de 600 nm), y está cubierto con proyecciones de superficie de 10 nm y 18 nm. Contiene nucleocápsides en forma de espina de pescado que son de 18 nm de diámetro con una periodicidad de 5 nm. La presencia de proyecciones de superficie con «doble flecos» de este virus es considerada única. La inmunoelectromicroscopía mostró que ambos virus, el del caballo y el humano, reaccionaron con los sueros del equino en fase convaleciente y con el suero de los dos casos humanos.

Las sondas (primers) de PCR fueron sintetizados de las secuencias de proteína de acuerdo al *Paramyxoviridae* y se probaron contra el virus equino. Los específicos para paramyxovirus y pneumovirus no pegaron, pero un par de sondas para morbillivirus dieron un producto de 400 bp. La determinación de la secuencia de este producto permitió la síntesis de sondas de virus específica del caballo. El análisis filogenético de la sucesión de la matriz proteica indica que el virus es único y distantemente relacionado a otros miembros conocidos del grupo. Una comparación de las secuencias de proteína M traducida mostró que tiene un 50% de homología con el grupo morbillivirus (80% si son usadas las sustituciones amino-ácido conservadoras). Esta relación distante es apoyada por nuestras observaciones que los antisueros neutralizantes contra el virus de sarampión, distemper canino, y el virus de rinperest fracasaron en neutralizar al virus.

Los virus aislados de caballos y del entrenador son ultraestructuralmente idénticos. Los sueros de los caballos y de los dos casos humanos específicamente neutralizan en forma cruzada al virus, y el primer de PCR del virus del caballo provee una reacción positiva con el virus aislado de humano. Por lo tanto, los caballos y el entrenador se infectaron con el mismo virus.

A principios de la investigación diagnóstica, tejidos de pulmones y bazos de los caballos enfermos se inyectaron en dos caballos receptores. Después de 6 y 10 días, los caballos receptores se enfermaron con fiebre alta y severos signos respiratorios, demostrando que la enfermedad era transmisible. Dos días después los caballos fueron sacrificados y destruidos. El morbillivirus equino fue aislado de los tejidos de ambos caballos. Para documentar que el virus aislado de caballo era patogénico, se realizaron también pruebas experimentales de transmisión. Dos caballos más recibieron un total de 2×10^7 TCID₅₀ de cultivo de tejido de virus por inoculación intravenosa y por aerosol intranasal. Ambos caballos llegaron a enfermarse seriamente, y después de un corto, episodio clínico severo, fueron sacrificados 4 y 5 días después de la exposición. A la necropsia, mostraron

lesiones macroscópicas e histopatológicas que fueron primariamente respiratorias y coincidentes con la enfermedad natural. El virus fue reaislado de pulmones, hígado, bazo, riñón, nódulos linfáticos, y sangre.

La patología de esta infección es interesante. En caballos, la patología macroscópica dominante son lesiones en los pulmones. Estos estaban congestivos y edematosos con dilatación linfática destacada en los márgenes ventrales. En casos naturales, las vías aéreas estaban comúnmente llenas de espuma densa, fina, y estable que estaba ocasionalmente teñida de sangre; ésto no fue visto en los casos experimentales. Histológicamente, en los caballos, hay neumonía intersticial, edema proteináceo con pneumocitos y degeneración capilar. El virus puede ubicarse en las células endoteliales por inmunofluorescencia y células sincitiales también podrían verse en las paredes de los vasos sanguíneos, confirmando el tropismo vascular de este virus (Murray PK, et al, remitido). Los hallazgos post-mortem en el entrenador muerto mostraron similitudes a los de los caballos (Selvey L, et al, remitido).

Ningún otro caso clínico adicional de enfermedad fue visto en caballos o humanos desde este brote¹. La vigilancia serológica de la gente que estuvo en estrecho contacto con los caballos enfermos, mayormente trabajadores del establo, patólogos veterinarios, personal de campo de salud animal, o la gente que vivió en la vecindad de los establos afectados, fueron negativos (Selvey L, et al, remitido).

Se realizó una prueba serológica de todos los caballos en propiedades en cuarentena y dentro de 1 km del establo de Hendra, y un muestreo de caballos del resto de Queensland (Tabla 1). Fueron analizados un total de 1.964 caballos de más de 630 establecimientos. Los resultados negativos de esta prueba indican también que la infección no se ha esparcido. En el muestreo total de los caballos, sólo siete, todos de la propiedad del Hendra y los establos vecinos, fueron positivos. Cuatro de estos animales se habían afectado clínicamente, pero tres fueron asintomáticos. A causa del riesgo potencial y de la dificultad en establecer si estaban libres de la infección, estos siete caballos recuperados se sacrificaron posteriormente.

(1) N. del Editor: desde la aparición de este informe han aparecido nuevos brotes que serán incluidos en posteriores números de REIE

Tabla 1. Caballos y locales analizados por estudio serológico para morbillivirus equino, luego del brote de la enfermedad

	Establecimientos	Caballos
Establos en cuarentena*	13	107
1 (a 100 m del establo de Hendra)	7	54
2 (100 m a 200 m del establo de Hendra)	21	122
3 (200 m a 1 km del establo de Hendra)	93	730
4/5 (remanente de Queensland)	500	963
Total	630	1.964

* Los lugares en cuarentena incluyeron aquellos con casos clínicos, propiedades asociadas al establo de Hendra, y otros locales fueron donde se mantenían caballos bajo investigación.

Aunque la excreción persistente de virus o del estado de portador no se conoce que ocurra en otras infecciones por morbillivirus, este virus equino es único y no puede presumirse que se comporte en forma

similar. Las autoridades veterinarias australianas están ahora satisfechas que el incidente se haya superado.

Hemos descrito una nueva enfermedad registrada en caballos con una obvia potencialidad zoonótica; además, el agente causante no había sido registrado anteriormente y es significativamente diferente de otros miembros de su género, morbillivirus. La infección aparentemente se diseminó desde la yegua que primero mostró los signos clínicos, ahora característicos, a otros caballos en los mismos establos, al caballo en estrecho contacto de un establo adyacente, y también a dos asistentes humanos. Claramente, este brote no fue altamente contagioso y se resolvió rápidamente. Sin embargo, el virus es altamente patogénico con un 65% de caballos naturalmente infectados y con la muerte de los cuatro caballos inoculados experimentalmente.

Investigaciones adicionales del virus y la enfermedad están ahora encaminadas ya que podría reemerger en Australia o en alguna otra parte. Son necesarias investigaciones en conexión con la enfermedad respiratoria equina sobre su origen, su replicación, su patogénesis, y su posible ocurrencia en otras partes.

Keith Murray, Russell Rogers, * Linda Selvey, ** Paul Selleck, Alex Hyatt, Allan Gould, Laurie Gleeson, Peter Hooper, y Harvey Westbury
CSIRO Australian Animal Health Laboratory, Ryrie Street, East Geelong, Victoria 3220, Australia.

* Animal Health Bureau, Queensland Department of Primary Industries, 80 Ann Street, Brisbane, Australia

** Communicable Diseases, Queensland Health, 160 Mary Street, Brisbane 4000, Queensland, Australia

Objetivos de REIE

Los objetivos de la **Revista de Enfermedades Infecciosas Emergentes (REIE)** están dirigidas para promocionar el reconocimiento de las enfermedades infecciosas nuevas y emergentes-reemergentes. **REIE** está destinado a profesionales en enfermedades infecciosas y en ciencias relacionadas. La edición original de **REIE** se publicará en Español y caracterizará cuatro tipos de artículos: Perspectivas, Actualidad-Revisiones, Resúmenes y Cartas al editor. El propósito y los requerimientos de cada tipo de artículo se describen en forma detallada.

Instrucciones a los autores

El material editorial: Los manuscritos deberán prepararse tomando como modelo los Requerimientos para Manuscritos Remitidos a Revistas Biomédicas (N Engl J Med 1997; 336:309-15).

Comenzar cada una de las secciones siguientes sobre una página nueva y en este orden: Título, resumen, texto, agradecimientos, referencias, cada una con tabla, y leyendas de figuras. Sobre la página de título, brindar información completa sobre cada autor (nombres completos y grado académico alcanzado). Incluir dirección para la correspondencia (incluir número de FAX y dirección electrónica si la posee). Consulte la lista de Revistas Indexadas en el Index Medicus para abreviaturas aceptadas en las revistas. Las tablas y las figuras deberán enumerarse separadamente (cada una comenzando con 1) en orden de mención en el texto. Todo deberá estar escrito a doble espacio, incluyendo la página de título, el resumen, las referencias, tablas, y leyendas de figuras. Una vez aprobados los originales se deberá enviar el trabajo en diskette. Los nombres científicos de microorganismos se escribirán en letra cursiva, a excepción de nombres vernáculos (virus que no han sido realmente clasificados en especie, tal como coxsackievirus y hepatitis B; organismos bacterianos, tal como pseudomonadales, salmonellae, y brucellae).

Perspectivas: A la sección Perspectivas están destinados aquellos trabajos inéditos y de investigación relacionados con las Enfermedades Infecciosas Emergentes siendo bienvenidas las contribuciones de científicos y profesionales de todas las disciplinas. Los artículos no deberán superar las 3.500 palabras y deberán incluir hasta 40 referencias. Deberá contar con las siguientes secciones: Título, Autor/es, Filiación Científica, Resumen en Español (no más de 300 palabras), Resumen en Inglés (no más de 200 palabras) (recomendamos la revisión del mismo por traductores especializados), Introducción, Materiales y Métodos, Resultados, Discusión, Agradecimientos, Referencias en no más de 40. Las fotografías y las ilustraciones son optativas en blanco y negro (la publicación de fotografías en color será a cargo del autor). Añadir un esbozo breve de antecedentes del autor.

Actualidad-Revisiones: A la sección Actualidad-Revisiones se recibirán las contribuciones de científicos y profesionales de todas las disciplinas y deberán dirigirse a factores que contribuyan a conocer a las enfermedades infecciosas emergentes, incluyendo adaptación y cambio microbiano; comportamiento humano demográfico; tecnología e industria; desarrollo económico; comercio y viaje internacional; y fallas en las medidas de salud pública. Los artículos no deberán superar las 3.500 palabras y deberán incluir hasta 40 referencias. La sección deberá comenzar con una introducción que plantee la relación de los puntos a discutir en el artículo para las enfermedades infecciosas emergentes. Se recomienda el uso de subtítulos adicionales en el cuerpo principal del texto. Las fotografías y las ilustraciones son optativas en blanco y negro (la publicación de fotografías en color será a cargo del autor). Añadir un resumen corto (150 palabras) y un esbozo breve de antecedentes del autor. Incluir un resumen (100-200 palabras) en Inglés (recomendamos la revisión del mismo por traductores especializados).

Resúmenes: Remitir revisiones concisas de enfermedades infecciosas o temas conexos estrechamente relacionados. La preferencia se dará a revisiones de enfermedades emergentes y nuevas; sin embargo, serán también bienvenidas actualizaciones de otras enfermedades o temas. Deberán contener aproximadamente 3.500 palabras e incluir referencias, en un máximo de 40. La sección deberá comenzar con una introducción que plantee la relación de los puntos a discutir en el artículo de enfermedades infecciosas emergentes. Es recomendable el uso de subtítulos en el cuerpo principal del texto. Es recomendable el uso de ilustraciones. Añadir un resumen corto de no más de 150 palabras y un esbozo breve de antecedentes. Incluir un resumen (100-200 palabras) en Inglés (recomendamos la revisión del mismo por traductores especializados).

Cartas al Editor: Brindar actualizaciones breves sobre tendencias o investigaciones en enfermedades infecciosas. Las cartas (hasta 1000 palabras de texto) deberán ser en formato carta y no se dividirán en secciones. Las cartas comenzarán con una introducción breve sobre la relación del tema de las enfermedades infecciosas emergentes. Incluir desarrollo de métodos; referencias, en no más de cinco; y figuras o ilustraciones, en no más de dos.

Todos los artículos serán revisados por revisores independientes. El Editor se reserva el derecho de modificar los artículos para su claridad como así también el de modificar el formato a efectos de adaptarlo al estilo de publicación de **REIE**.

Enviar los documentos en copia impresa (Courier 10 - punto de fuente) y una vez aprobados los originales en diskette. Los formatos aceptables para el texto son ASCII, WordPerfect, MS-Word o PageMaker. Enviar documentos gráficos en Corel Draw, Harvard Graphics, TIF (TIFF), GIF (CompuServe), CGM (Computer Graphics Metafile) indicando el formato empleado y versión. La fuente preferida para archivos de gráficas es Helvética. Convertir los archivos Macintosh en uno de los formatos sugeridos. Remitir las fotografías en copias listas para su reproducción.

Enviar todos los manuscritos y la correspondencia al Editor, **Revista de Enfermedades Infecciosas Emergentes**, CC 741, (1900) La Plata, Buenos Aires, ARGENTINA, Tel/FAX: 54-21-579806 o por e-mail en Internet a stanchi@fcv.medvbet.unlp.edu.ar.

Copyright

Todos los autores de manuscritos deben estar de acuerdo en la remisión y son responsables por su contenido, incluyendo la citación correcta y agradecimientos, también deben estar de acuerdo en que el autor para la correspondencia tiene la autoridad para actuar en su nombre en todas las acciones correspondientes a la publicación. **REIE** requiere que el autor firme una transferencia del copyright en acuerdo de todos los autores, sin ésto no se publicará el manuscrito. Al remitir el material, los autores garantizan que ese manuscrito u otro con el mismo contenido, no ha sido publicado previamente y no está siendo considerado para publicación en otro medio. Para material previamente publicado (ejemplo tablas, figuras, fotos o texto), el autor es responsable de obtener el permiso (tanto del autor como del editor) para reproducir el original. Se deberán remitir copias del permiso de reproducción.

Revista de
Enfermedades
Infecciosas Emergentes

Producida con el auspicio de
la Asociación Argentina de Microbiología,
Asociación Argentina de Zoonosis y
la Asociación Chiron,
para la Difusión y el Progreso de la Ciencia.