

Perspectivas

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 Encefalomyelitis 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.