

Enfermedades infecciosas emergentes

¿realidad o ficción?

E. Martínez Pérez¹ y E. J. Martínez Piédrola²

RESUMEN

Las enfermedades infecciosas no sólo no han dejado de constituir causas importantes de morbilidad y mortalidad, sino que muchas de las que se creían controladas o casi desaparecidas están rebrotando o resurgiendo y experimentando, además, un recrudecimiento. De otra parte, las nuevas formas de infección emergidas en las dos últimas décadas continúan en ascenso o amenazan con hacerlo en el futuro pero además están cambiando los patrones clínicos, epidemiológicos y terapéuticos que hasta ahora se tenían de las enfermedades infecciosas. Se hace referencia a las principales *enfermedades emergentes* y a las que estando *resurgiendo* configuran una gran parte de la patología infecciosa actual.

PALABRAS CLAVE: infecciones emergentes

Med Mil (Esp) 1996;52 (4): 372-378

No tenemos otra alternativa que elegir entre la utopía y la muerte puesto que la vida del hombre depende de los equilibrios de la Naturaleza y éstos se encuentran altamente perturbados.

René Dumont

No hace más de veinticinco años era creencia general que las enfermedades infecciosas habían dejado de constituir una amenaza para el mundo desarrollado gracias a los progresos logrados en los campos de la epidemiología, saneamiento ambiental, perfeccionamiento y elaboración de nuevas y mejores vacunas y a la introducción de los antimicrobianos que hicieron concebir esperanzas de que muchas de ellas serían erradicadas, otras controladas y la gran mayoría dejaría de constituir causas importantes de morbilidad y mortalidad. Los nuevos desafíos para la salud pública, se pensaba, procederían de agresiones no infecciosas, como el cáncer, cardiopatías, enfermedades degenerativas y accidentes.

Hoy no sólo no se ha cumplido el objetivo que auguraba el final de las enfermedades infecciosas o su estricto control, sino que éstas representan aún el 25% del total de las consultas médicas por enfermedades agudas o crónicas (1) y en los EE. UU. los antimicrobianos ocupan el segundo lugar de los medicamentos prescritos (2). Paradójicamente, algunas de estas

enfermedades a pesar del control a que se ven sometidas y estar por tanto en franco descenso o casi desaparecidas han resurgido de nuevo o experimentado un recrudecimiento, habiendo aparecido en los últimos años nuevas formas de infección que están cambiando los patrones clínicos, epidemiológicos y terapéuticos que hasta ahora se conocían de las enfermedades infecciosas. Para el conjunto de estas enfermedades cuya incidencia humana ha aumentado en las dos últimas décadas o amenazan con experimentar un incremento en el futuro se ha propuesto la denominación de *Enfermedades Infecciosas Emergentes* (3).

Las causas a las que hay que atribuir la aparición de las *nuevas enfermedades infecciosas* o el *resurgir* de otras consideradas bajo control son muy variadas y diferentes:

1. Cambios demográficos, debidos al crecimiento explosivo y envejecimiento de la población mundial, pobreza, marginación y migración de poblaciones.
- 2.- Modificaciones en los estilos de vida y de la conducta principalmente de los hábitos sexuales, promiscuidad, consumo de alcohol y drogas.
- 3.- Avances tecnológicos e industriales.
- 4.- Cambios en los hábitos alimentarios.
- 5.- Permisividad o descuido en la vigilancia y control de las enfermedades transmisibles, especialmente en casos de catástrofes y guerras.
- 6.- Alteraciones ecológicas, sobre todo debidas a la deforestación, responsables del *síndrome de distress ambiental* y de una gran pérdida de predadores y condiciones ambientales desfavorables que han estimulado la selección de plagas y patógenos oportunistas.
- 7.- Cambios ambientales causados por contaminantes.
- 8.- Deterioro de la infraestructura de salud pública.
- 9.- Tensiones sociales a nivel individual y colectivo.
- 10.- Transporte internacional de viajeros y de mercancías, especialmente alimentos de origen animal para consumo humano y hemoderivados para uso terapéutico.
- 11.- Exploraciones diagnósticas y procedimientos terapéuticos más agresivos y aumento de la utilización de prótesis y catéteres.
- 12.- Estados de inmunocompromiso necesarios para realizar trasplantes y tratamiento del cáncer
- 13.- Cambios y adapta-

¹ Profesor titular de Microbiología, UCM

² Cap. San. Med. Especialista en Medicina Interna
Hospital Militar Central "Gómez Ulla" y Universidad Complutense de Madrid
(Prof. Martínez Pérez). Madrid
Servicio de Medicina Interna, Hospital Militar "Vigil de Quiñones"
(Dr. Martínez Piédrola). Sevilla

Dirección para la correspondencia: Prof. D. Enrique Martínez Pérez.
Unidad Docente. Hospital Militar Central "Gómez Ulla".
Glorieta del Ejército, s/n. 28047 Madrid

Fecha de recepción del manuscrito: 8 de mayo de 1996

Fecha de aceptación del manuscrito: 25 de mayo de 1996

ciones en vectores y microbios, especialmente en estos últimos, por el empleo inadecuado o abusivo de los antimicrobianos que han ocasionado un aumento de gérmenes resistentes en casi la práctica totalidad de especies bacterianas, y dado lugar a la consiguiente aparición de gran número de infecciones hospitalarias por agentes oportunistas, etc. (3-5).

Aun cuando en octubre de 1988 se creó el Grupo Internacional para la erradicación de enfermedades (6), en los últimos años han resurgido varias que se creían controladas.

Un tercio de la población mundial (unos 1.700 millones de personas) está infectada por *Mycobacterium tuberculosis* (7) calculándose que anualmente se producen más de 8 millones de casos nuevos de *tuberculosis*, de los que 3,6 millones son formas infectantes. La *tuberculosis* constituye todavía la causa de mortalidad más frecuente en el mundo (8) y la coinfección con el *Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)* representa el mayor factor de riesgo actualmente implicado en el resurgimiento de la enfermedad. Para este último decenio del siglo se ha estimado que se producirán unos 7 millones de casos extra de *tuberculosis* activa debidos a la doble infección *VIH-Mycobacterium tuberculosis* (7,9,10) en su mayoría ocasionados por gérmenes multi-resistentes (11,12).

En 1991 el *cólera* alcanzó la costa del Perú. El vibrión colérico atravesó Suramérica de este a oeste dejando a su paso un rosario de focos epidémicos. En sentido norte-sur en menos de cuatro meses se extendió desde Osorno (Chile) hasta New Jersey (EE.UU.). En menos de un año se notificaron 359.636 casos en los trece países suramericanos afectados por la enfermedad. En los EE.UU. se registraron 76 casos importados de América Latina (13,14). En 1994 se registró una epidemia de *cólera* entre ruandeses refugiados en campos de concentración en la frontera con el Zaire (15,16). Actualmente, se estima que existen unos 100 países afectados por el *cólera* todo el mundo (17). En Europa se registran brotes y casos esporádicos, generalmente importados (18).

En 1992 se produjeron en la India sendos brotes de *peste* bubónica y neumónica que causaron 5.150 casos, de los que 53 fallecieron (19,20). En ese año, se registraron 191 casos en Zaire que ocasionaron 78 muertos (21), y Perú en el período octubre 1992-mayo 1994 contabilizaba 1.151 casos que produjeron 54 defunciones (22).

El *paludismo* amenaza al 36% de la población mundial (2.020 millones de personas) (23), y más de 200 millones de personas padecen la enfermedad entre las que causa de 1,5 a 2,7 millones de defunciones/año (24). En Europa, excepto Turquía y la ex URSS, se calcula en unos 16.000 los casos anuales notificados, en su mayoría importados (23).

En los nuevos Estados Independientes de la extinta Unión Soviética se produjo un brote epidémico de *difteria* en 1994 con 47.802 casos, que causaron 1.745 defunciones, epidemia que se propagó a otros países (Ucrania, Lituania Noruega y Polonia) (25,26). La superpoblación, el gran número de desplazados por conflictos internos, la deficiente cobertura vacunal de los niños y el elevado número de adultos vulnerables debido a la desaparición de la inmunidad lograda en su día mediante la vacunación han facilitado la introducción o han permitido el resurgir de cepas toxigénicas de *Corynebacterium diphtheriae* causantes de la epidemia (25). Actualmente, se ha puesto de manifiesto un problema preocupante y es que tanto en los nue-

vos Estados Independientes como en Europa Occidental y en EE.UU. entre el 20-60% de los adultos de 20 años o más son vulnerables a la *difteria* (26).

La *poliomielitis* ha causado brotes en Bulgaria y Holanda (27,28), a consecuencia de la deficiente o nula cobertura vacunal existente en determinados estratos sociales, igual que ha sucedido con los brotes epidémicos de *sarampión* surgidos en Canadá, Hungría, Polonia, Suiza, EE.UU., Bulgaria (29-31) mientras que a la escasa protección vacunal hay que atribuir el brote de *rubéola* surgido en Australia que afectó al 16% de la población escolar y que representó un riesgo considerable para las embarazadas (32).

La *tos ferina* está experimentando un recrudecimiento en los países industrializados debido a la disminución de la cobertura vacunal por las reticencias de la población respecto a la inocuidad y eficacia de la vacuna (33). Hoy ya no se la considera como una enfermedad infantil puesto que es más frecuente de lo que se cree en adultos, incluidos ancianos, a pesar de haber sido vacunados en su día (33,34) y son los cuadros atípicos, no diagnosticados en todos ellos, los que mantienen la circulación endémica de *Bordetella pertussis* pudiendo así causar un brote si existe un grupo de población receptiva (35).

La *leishmaniasis* es otra enfermedad actualmente emergente. Anualmente, se producen más de 600.000 casos en el mundo (36). En Sudán una epidemia devastadora causó 40.000 defunciones en 1993 (37). En los últimos años la *leishmaniasis* visceral constituye una infección oportunista relativamente frecuente y grave en adictos a drogas por vía parenteral e inmunodeprimidos y muy especialmente en individuos VIH + en quienes el proceso se caracteriza por su agresividad, expresión atípica y mayor número de fracasos terapéuticos que conllevan una amenaza grave para la vida de estos pacientes (38,39).

La *toxoplasmosis* se tenía sólo por enfermedad preocupante en la embarazada por las malformaciones congénitas que causaba en el feto. En la década de los 80 la generalización de tratamientos inmunodepresores en pacientes con procesos malignos y la aparición del SIDA han dado lugar a que constituya una importante causa de mortalidad. Se calcula que un tercio de las personas VIH + corren el riesgo de sufrir una *toxoplasmosis* grave (40).

En 1995 se registró en la región de Achuapa, Nicaragua, un brote de una forma inusual de *Leptospirosis* que afectaba a las vías respiratorias en vez de al hígado y riñones. Ocasionó centenares de casos y causó al menos 16 defunciones (41).

A partir de la década de los setenta hicieron acto de presencia nuevos agentes patógenos y/o nuevas enfermedades experimentando a su vez un aumento en la incidencia de ciertas enfermedades consideradas hasta entonces poco frecuentes. Estos hechos junto con el inicio del aumento de gérmenes resistentes a los antimicrobianos y la aparición en escena de infecciones causadas por agentes oportunistas configuran los hechos más sobresalientes e importantes de la *Patología Infecciosa Emergente Actual*.

En 1973 se identificaron a los *Rotavirus* (42) como la causa de diarrea aguda infantil más importante en el mundo, especialmente en lactantes y menores de 2 años (43,44), responsables de cerca de tres millones de casos anuales, cuyo coste, solo en atención hospitalaria, oscila entre 200-400 millones de dólares (45). La mortalidad de la diarrea debida a rotavirus es

muy elevada, sobre todo en los niños que viven en países en desarrollo. La gastroenteritis por rotavirus afecta también a los ancianos (46).

En el mismo año se aisló, también por primera vez en niños con diarrea, una bacteria perteneciente al género *Campylobacter* conocida ya en patología infecciosa veterinaria (47,48). De los gémenes integrantes de este género la especie *Campylobacter jejuni* es actualmente la causa más importante de diarrea bacteriana en patología humana, superando en importancia incluso a las debidas por salmonella y shigella (49).

En 1975 se identificó el *parvovirus-B19* (PB19) (50) agente productor del eritema infeccioso en la infancia (EI) o quinta enfermedad (51). En adultos causa, además, artropatías en muñecas, tobillos y rodillas. A los PB19 se les atribuye la mayoría de los estados hipoplásicos que se presentan en pacientes con procesos hemolíticos crónicos (52-54).

En ese año se registró en la población de Lyme, Connecticut, una epidemia de artropatía juvenil inflamatoria (55), proceso que forma parte de una entidad habitualmente crónica, multisistémica, con manifestaciones dermatológicas, articulares y car-díacas que actualmente se conoce como *Enfermedad de Lyme* (56) cuyo agente causal, *Borrelia burgdorferi* (57), identificado 6 años después, se transmite al hombre por la picadura de una garrapata (58). La Borreliosis de Lyme es la enfermedad más frecuente de las transmitidas por vectores en el mundo industrializado, y se sitúa en segundo lugar después de la infección por VIH en cuanto al gasto de investigación que a ella se destina (58,59).

Cryptosporidium parvum fue identificado en 1976 como agente causal de cuadros de enterocolitis aguda (60). En personas inmunocompetentes produce diarrea acuosa profusa y autolimitada de unos 10 días de duración, pero en inmunocomprometidos, sobre todo en pacientes con infección avanzada por el VIH, la diarrea, además de grave, es de larga duración (61). En 1993 se registró en EE.UU. un brote de cryptosporidiosis transmitido por el agua que afectó a 403.000 personas (62).

La epidemia de neumonía registrada entre los participantes de la *Legión Americana* reunidos en el congreso de Filadelfia en 1976 (63), enfermedad hasta entonces no identificada, condujo al aislamiento de un agente infeccioso, *Legionella pneumophila* (64), común en lagos, ríos y cañerías, que se asocia a dos síndromes clínica y epidemiológicamente distintos: la *Enfermedad de los legionarios*, neumonía tóxica grave con manifestaciones extrapulmonares cuya mortalidad se sitúa próxima al 15% y la *Fiebre de Pontiac*, enfermedad febril no neumónica, autolimitada y benigna (65).

En 1976 se detectó el primer brote de *Fiebre Ebola* en Sudán y Zaire (registrándose el segundo en Sudán en 1979) (66). En ambas epidemias se produjeron más de 500 casos con una mortalidad superior al 80% (66). En 1995 se registró otra epidemia en Zaire que afectó a 315 personas causando 244 defunciones (67), y en febrero de 1996 se produjo un brote de 24 casos en Gabón que ocasionó 17 defunciones (68). El virus Ebola es un filovirus que afecta al hombre y primates subhumanos cuyo reservorio se desconoce todavía (66).

La *Enfermedad de Ritter* o *Síndrome de la piel escaldada* se describió en 1977 (69). Es una infección localizada que afecta a recién nacidos y menores de cinco años, causada por ciertas cepas de *Staphylococcus aureus* pertenecientes al grupo fágico III que elabora una exotoxina que provoca eritema e intensa descamación intraepidérmica.

El mismo año se describió el *sistema antigénico delta* (70). El *virus de la hepatitis delta* (VHD) —como actualmente se le conoce— es un virus de distribución mundial, transmisible y defectivo que sólo se replica en portadores de antígeno de superficie del VHB (HB_sAg), agravando el curso de la infección causada por este último (71).

Clostridium difficile, un agente ya conocido (72), adquirió importancia como patógeno a finales de la década de los setenta (73) coincidiendo con la introducción en la terapéutica de los potentes antimicrobianos que al alterar la microflora intestinal normal favorecen la capacidad de este patógeno oportunista de multiplicarse en el intestino. En la actualidad, se lo considera responsable del 25% de todos los casos notificados de diarrea asociada al empleo de antimicrobianos y de la mayoría de las colitis pseudomembranosas que se registran tanto a nivel nosocomial como comunitario (74).

Finalizando esta década se describe en mujeres durante o inmediatamente después de la menstruación, el *síndrome del shock tóxico*, asociado a la utilización de tampones vaginales muy absorbentes contaminados con una cepa de *Staphylococcus aureus* perteneciente al grupo fágico I que elabora una exotoxina denominada toxina del síndrome del *shock tóxico* (75,76).

En 1980 se identifica el *Virus Linfotrópico T Humano tipo I* (HTLV-I) (77), primer *Retrovirus* humano, que causa la leucemia de células T del adulto y una mielopatía subaguda conocida como paraparesia espástica tropical actualmente denominada mielopatía asociada a HTLV-I (78) y en 1982 el HTLV-II, que se ha asociado con una variedad de leucemia de células T peludas o tricoleucemia (79), el síndrome de la fatiga crónica (80) y algunos procesos neurológicos (81).

A partir de 1980 *Listeria monocytogenes* ha adquirido importancia como patógeno oportunista en recién nacidos, ancianos, y pacientes inmunodeprimidos sometidos a trasplante o a tratamientos con citotóxicos (82,83). A los cambios en los hábitos alimentarios, creciente uso de platos precocinados, consumo de semiconservas, quesos y modalidades de restauración tipo "catering" hay que atribuir los brotes de listeriosis últimamente registrados que han causado una elevada mortalidad (84).

Los primeros casos de lo que acabaría denominándose *Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida* (SIDA) fueron diagnosticados en EE.UU. en junio de 1981 (85,86), pero hasta 1982 no se empleó el término de manera oficial por los Centers of Disease Control (87). El agente causal, un retrovirus humano, fue descrito por primera vez en mayo de 1983 (88) denominándole LAV (lymphadenopathy associated virus) y en 1986, el Comité Internacional de Taxonomía Vírica acordó denominarlo virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (89). Desde que se diagnosticó el primer caso se iniciaba una epidemia que en pocos años se convertiría en uno de los principales problemas de salud mundial. La OMS estima provisionalmente que, en el mundo, desde finales de los años 70 y principios de los 80 hasta finales de 1995 se han producido 6 millones de casos de SIDA y que hasta finales de 1994 unos 17 millones de adultos estaban infectados por el VIH (90,91).

Con la aparición del SIDA se comprobó un año después el incremento de las infecciones diseminadas causadas por *mico-bacterias oportunistas*, especialmente por *Mycobacterium*

avianum intracellulare (92,93). Actualmente, en EE.UU. entre el 17-21% de los enfermos con SIDA desarrollan infecciones por este microorganismo, generalmente multirresistentes (94).

Desde 1982 en EE.UU. y posteriormente en Canadá y otros países se vienen registrando casos esporádicos y brotes de colitis hemorrágica grave, con síndrome hemolítico-urémico y púrpura hemolítica trombocitopénica (95) debidas al consumo de alimentos contaminados, especialmente hamburguesas (96), leche sin pasteurizar y agua procedente de la red general contaminada por aguas residuales (97) cuyo agente productor es una cepa de *Escherichia coli*, serotipo O157:H7 (98) productora de verotoxina.

En ese año, se descubren unas partículas proteicas infecciosas denominadas *priones*, diferentes a los virus y a las bacterias, resistentes a la inactivación, transmisibles, al parecer carentes de genes, y capaces de reproducirse en ciertas células de mamíferos pero, a diferencia de los virus, incapaces de producir respuesta inmune (99). Estos agentes causan enfermedades degenerativas espongiiformes (100) de las cuales, el Kuru, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y el síndrome de Gerstmann-Sträusler afectan al hombre y el scrapie (*prurigo lumbar* de las ovejas), la encefalopatía progresiva del visón y la encefalopatía espongiiforme bovina (enfermedad de las vacas locas) a los animales (100).

En 1983 se descubre otro virus hepatotrofo, el *virus de la hepatitis E (VHE)* (101), un tipo de hepatitis epidémica que ha causado miles de casos en los países en desarrollo, especialmente grave en embarazadas en quienes puede dar lugar entre el 10-30% de mortalidad (102).

Helicobacter pylori se identificó en 1984 a partir de la mucosa gástrica (103) considerándose actualmente el principal factor causal de la gastritis crónica y de la úlcera péptica habiéndose sugerido también su relación con la neoplasia gástrica (104,105).

Otro virus causante de la inmunodeficiencia humana (*VIH-2*) fue descrito en 1985 (106) en prostitutas asintomáticas de África occidental, y aislado al año siguiente en dos pacientes africanos con SIDA (107). Actualmente, ya se ha difundido a los EE.UU., Alemania Francia y Portugal (108). En España se han descrito casos en inmigrantes africanos y marineros (109).

Chlamydia pneumoniae, identificada en 1986 (110), es en la actualidad la tercera causa de neumonía comunitaria y responsable del 8% de las neumonías hospitalarias (111).

Desde 1986 se conoce al *Herpesvirus Humano 6 (HVH-6)* (112) como agente productor de la roseola o exantema súbito, enfermedad febril aguda asociada a la primoinfección en la infancia (113). En huéspedes inmunocomprometidos el virus puede reactivarse y causar neumonitis grave y aplasia medular en receptores de trasplantes de médula ósea (114).

En 1988 se aisló el *virus de la hepatitis C (VHC)* (115), cuya infección ha emergido como responsable de la mayoría de las hepatitis no-A no-B transmitidas predominantemente por vía parenteral. A este virus se le atribuye el 25% de las defunciones debidas a hepatopatía crónica considerándose, además, una causa importante del carcinoma hepatocelular (116).

La *Enfermedad por Hantavirus* (Fiebre hemorrágica con síndrome renal), ampliamente distribuida en zonas rurales, ha experimentado un recrudecimiento en Alemania, Holanda y Bosnia-Herzegovina (117,118). En 1993 coincidiendo con fac-

tores climatológicos anómalos se presentó de los EE.UU un brote de una enfermedad pulmonar grave que afectó en el 55% de los casos a la población india. De 73 casos confirmados, 42 (58%) fallecieron (62).

Otra variante del VIH-1 se detectó en Camerún en 1990. Tipificada como subtipo O (*VIH-O*) (119) se ha demostrado que puede suponer un posible riesgo para la salud pública ya que los reactivos actualmente empleados para descubrir anticuerpos frente al VIH pueden no detectarlos en las personas infectadas por esta variante (120).

Vibro cholerae O139 un serogrupo desconocido hasta ahora de *V. Cholerae* hizo acto de presencia en Asia en 1993, donde los ecosistemas marinos experimentan la aparición de una plaga de algas en sus costas que, protegiendo al agente, favorecen aparentemente su extensión (5,121). Las epidemias por *V. Cholerae O139* han causado decenas de miles de casos y producido una considerable mortalidad (121). Este nuevo serogrupo ha sido ya detectado en Alemania, Reino Unido, EE.UU., Estonia, Hong Kong y Singapur (122,123).

En el mismo año se describe otro patógeno emergente, *Cyclospora* (124), que se ha asociado a cuadros de diarrea acuosa de larga duración, algunas veces cíclica o recidivante, aunque autolimitada en huéspedes inmunocompetentes pero crónica en infectados por el VIH (125).

En 1994 se aisló el octavo virus del herpes humano (*VHH8*) que se considera asociado al sarcoma de Kaposi (*VHVK*) por haberse detectado tanto en individuos VIH positivos como negativos (126,127).

En los últimos años, han aparecido y difundido cepas de *microorganismos resistentes a los antimicrobianos* que plantean un problema emergente en medicina humana. En España se calcula en unas 2.000/año (128) las muertes relacionadas con una falta de respuesta a estos agentes. Las resistencias bacterianas obedecen no sólo al empleo de los antimicrobianos en medicina humana, sino también a su uso veterinario en terapéutica o como aditivos alimentarios para favorecer el crecimiento de animales de consumo (128), a su utilización en acuicultura y agricultura (128,129) y a la administración de los de uso "humano" en el tratamiento de infecciones de animales domésticos (128).

La *Infección nosocomial*, otra importante causa de morbilidad, es el tributo pagado por la introducción en las últimas décadas de técnicas exploratorias, diagnósticas, y terapéuticas invasivas y la existencia de enfermos sometidos a tratamientos de inmunosupresión de larga duración, que permiten que éstos sean colonizados y sufran infecciones graves por microorganismos generalmente multirresistentes a los antimicrobianos. En España entre un 8 y un 14% de los pacientes ingresados en un hospital de agudos adquiere alguna infección (130) y el 10% de los fallecimientos hospitalarios obedecen a esta causa (131).

La infección por *Citomegalovirus*, corriente en pacientes infectados por el VIH, constituye una causa importante de morbilidad en receptores de trasplantes de órganos sólidos y médula ósea (132). Las *infecciones fúngicas* por patógenos emergentes (*Mucor*, *Aspergillus*, *Fusarium*, *Curvularia*, etc.) son cada vez más frecuentes en pacientes inmunocomprometidos y la neumonía por *Pneumocystis carinii* es la manifestación más habitual en enfermos de SIDA aunque el género *Candida* sigue siendo con mucho el que causa el mayor problema clínico (133).

El conocimiento de la amenaza mundial cada vez mayor que las enfermedades emergentes y reemergentes representan para la humanidad exige no sólo tomar conciencia de la magnitud del problema, sino también de la necesidad de mejorar los sistemas de vigilancia de las enfermedades infecciosas y nuestra capacidad de respuesta a ellas, tanto a nivel nacional como internacional.

BIBLIOGRAFÍA

- National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Report of the Task Force on Microbiology and Infectious Diseases. US Department of Health and Human Services. Public Health Service. National Institutes of Health. Bethesda 1991.
- Centers of Disease Control.- Drug utilization in office practice: national ambulatory medical care survey, 1990. *Advance Data* 1993;232:1-9.
- Lederberg J, Shope R E, Oaks S C Jr, eds. Emerging infections: Microbial threats to health in the United States. Institute of Medicine. Washington, DC: National Academy Press 1992.
- WHO. Emerging infectious outbreak of acute illness, United States of America. *Wkly Epidem Rec* 1993;68:186-188.
- Epstein PR. Emerging diseases and ecosystem instability: new threats to public health. *Am J Publ Health* 1995; 85:168-172.
- WHO. Update: International Task Force for Diseases Eradication. *Wkly Epidem Rec* 1993;68:217-219.
- Sudre P, ten Dam G, Kochi A. Tuberculosis: a global review of the situation today. *Bull WHO* 1992;70 (2):149-159.
- OMS. Lutte Antituberculose et strategies de recherche pour les années 90: Memorandum d'une reunion de l'OMS. *Bull WHO* 1992,70(2):191-196.
- International Society of Infectious Diseases. WHO declares tuberculosis a global emergency. *ISID News* 1993;(2):5-6.
- Marson M. Director del Programa Global del Sida de la OMS. *Trib Méd* 1993.19 Marzo.
- Small P, Shafer RW, Hopewell PC et al. Exogenous reinfection with multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in patients with advanced HIV infection. *N Engl J Med* 1993;328:1137-1144.
- Ausina V. Tuberculosis multirresistente. Puntualizaciones y reflexiones sobre un tema polémico y de candente actualidad. *Med Clí (Barc)* 1996;106:15-18.
- WHO. Cholera in the Americas WHO. *Wkly Epidem Rec* 1992;67:33.
- WHO. Cholera and international travel. *Wkly Epidem Rec* 1992;67:103-104.
- WHO-Cholera. Outbreak among Rwandan refugees. *Wkly Epidem Rec* 1994;69:221.
- WHO. Cholera, Burundi. *Wkly Epidem Rec* 1996;71:30-31.
- Centers of Diseases Control. Update: Cholera Western Hemisphere, 1992. *MMWR* 1993;42:89-91.
- WHO.- Cholera in 1.993 (Part I). *Wkly Epidem Rec* 1994;69:205-212.
- WHO. Plague, India. *Wkly Epidem Rec* 1994;69:289-291.
- WHO. Plague, India. *Wkly Epidem Rec* 1994;69:295-29.
- WHO. Epidemic of Plague Zaire. *Wkly Epidem Rec* 1992;67:315-316.
- WHO. Plague, Peru. *Wkly Epidem Rec* 1994;69:2261.
- WHO. World malaria situation. *Wkly Epidem Rec* 1996;71:17-22.
- White NJ, Nosten F. Advances in chemotherapy and prophylaxis of malaria. *Curr Op Infect Dis* 1993;6:323-330.
- WHO. Expanded Programme on Immunization. Outbreak of diphtheria. Update. *Wkly Epidem Rec* 1993;63:134-138.
- WHO. Expanded Programme on Immunization. Diphtheria epidemic in the Newly Independent States of the former USSR, 1.990-1.994. *Wkly Epidem Rec* 1995;70:141-145.
- WHO. Expanded Programme on Immunization. Poliomyelitis outbreak, Bulgaria. *Wkly Epidem Rec* 1992;67:336-337.
- WHO. Expanded Programme on Immunization. Poliomyelitis outbreak, Netherland. *Wkly Epidem Rec* 1992;67:341-344.
- WHO. Measles. Outbreak in New York City, 1.990-1.991, United States of America. *Wkly Epidem Rec* 1991;66:220-222.
- WHO. Expanded Programme on Immunization. Measles outbreak, 1.989-1.990, Poland. *Wkly Epidem Rec* 1.992,67:50-54.
- WHO. Measles outbreak, Bulgaria. *Wkly Epidem Rec* 1992;67:84-85.
- WHO. Rubella. Winter outbreak in the Australia. *Wkly Epidem Rec* 1.992;67:197-199.
- Mortimer JEA, Jr. Pertussis and its prevention: A family affair. *J Infect Dis* 1990;161:473-479.
- Addis DG, Davis JP, Meade BD et al. A pertussis outbreak in a Wisconsin nursing home. *J Infect Dis* 1991;164:704-710.
- Herwaldt LA. Pertussis in adults. What physicians need to know. *Arch Intern Med* 1.991;151:1.510-1.512.
- WHO. Global Health Situation. IV Selected infectious and parasitic diseases due to identified organisms. *Wkly Epidem Rec* 1.993;68:43-45.
- WHO. Leishmaniasis epidemic in Southern Sudan. *Wkly Epidem Rec* 1.993;68:41-42.
- Martínez R, García J de D, Gutiérrez J et al. Leishmaniasis visceral en pacientes adictos a drogas por vía parenteral, VIH +. *Med Clin (Barc)* 1987;12:508-511.
- Fernández Guerrero ML. ¿Es el Kala-azar una infección oportunista? *Enf Infecc Microbiol Clí (Barc)* 1987;5:196-198.
- Grant IH, Gold JWM, Roseblum M, Niedzwiecki D. Toxoplasma gondii serology in HIV-infected patients: the development of central nervous system toxoplasmosis. *AIDS* 1990;4:519-521.
- WHO. Unidentified illness in Nicaragua/Honduras. *Wkly Epidem Rec* 1995;70:316.
- Bishop RF, Davidson GP, Holmes IH, Ruck BJ. Virus particles in epithelial cells of duodenal mucosal from children with acute non-bacterial gastroenteritis. *Lancet* 1973;ii:1.281-1.283.
- Meissner C. Rotavirus and other viral agents of gastroenteritis. En Schachter M, Medoff G, Eisenstein BI, eds. Williams and Wilkins, 1993:459-465.
- Blacklow NR, Greenberg HB. Viral gastroenteritis. *N Engl J Med* 1991;25:252-264.
- Gestal Otero JJ. Enfermedades Infecciosas Emergentes. Instituto de España. Real Academia de Medicina e Cirujía de Galicia. A Coruña, 2 Xaño 1.995.
- Mesa F, Lajo A, Alonso F et al. Infección por rotavirus: características clínicas y tiempo de eliminación del antígeno de rotavirus en heces. *Enf Infecc Microbiol Clí (Barc)* 1996;14:106-110.
- Butzler JP, Dekeyser P, Detrain M, et al. Related vibrio in stools. *J Ped* 1.973;82:318.
- Skirrow MB. *Campylobacter enteritis*: a "new" disease. *Brit Med J* 1974;2:9.
- Butzler JP. *Campylobacter infection in man and animals*. CRC Press Inc. Boca Raton, Florida 1.984.
- Cossart YE, Field AM, Cant B, Widdows D. Parvovirus-like particles in human sera. *Lancet* 1.975;ii:72-73.
- Anderson MJ, Jones SE, Fisher-Hoch SP. Human parvovirus the cause of erythema infectiosum (fifth disease?). *Lancet* 1983;1:1.378.
- Pattison JR, Jones SE, Hodgson J, et al. Parvovirus infections and hypoplastic crisis in sickle-cell anemia. *Lancet* 1981;1:664-665.
- Glader BE. Diagnosis and management of red cell aplasia in children. *Hematol Oncol Clin North Am* 1.987;1:431-447.
- Harris JW. Parvovirus B19 for the hematologist. *Am J Hematol* 1992;39:119-130.
- Steere AC, Malawista SE, Snyder DR et al. Lyme arthritis. An epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three Connecticut communities. *Arthritis Reum* 1977;20:7-17.
- Steere AC, Malawista SE, Hardin JA et al. Erythema chronicum migrans and Lyme arthritis. The enlarging clinical spectrum. *Ann Intern Med* 1977;86:685-698.
- Steer AC, Grodzicki RL, Kornblatt AN et al. The spirochetal etiology of Lyme disease. *N Engl J Med* 1983;308:733-740.
- Steere AC, Malawista SE. Cases of Lyme disease in the United States: location correlated with distribution of *Ixodes dammini*. *Ann Intern Med* 1979;91:730.
- Spapach DH, Liles WC, Campbell GL et al. Tick-borne disease in the United States. *N Engl J Med* 1993;329:936-947.
- Nime FA, Burek JD, Page DL, et al. Acute enterocolitis in a human being infected with the protozoan *Cryptosporidium*. *Gastroenterology* 1976;70:592-598.
- Soave R, Armstrong D. *Cryptosporidium* and *Cryptosporidiosis*. *Rev Infect Dis* 1986;8:1.012-1.023.
- Berkelman RL. Emerging Infectious Diseases in the United States, 1.993. *J Infect Dis* 1.994;170:272-277.

Enfermedades infecciosas emergentes

63. Fraser DW, Tsai TR, Orenstein W et al. Legionnaires' disease: Description of an epidemic of pneumonia. *N Engl J Med* 1977;297:1189-1197.
64. McDade JE, Shepard CC, Fraser DW et al. Legionnaires' disease: Isolation of a bacterium and demonstration of its role in other respiratory disease. *N Engl J Med* 1977;297:1197-1203.
65. Winn WC Jr. Legionnaires' disease: Historical perspective. *Clin Microbiol Rev* 1988;1:60-81.
66. WHO. Ebola haemorrhagic fever, Zaire. *Wkly Epidem Rec* 1995;70:137.
67. WHO. Ebola haemorrhagic fever, Zaire. *Wkly Epidem Rec* 1995;70:241-242.
68. WHO. Ebola haemorrhagic fever, Gabon. *Wkly Epidem Rec* 1996;71:71.
69. Elias PM, Friths P, Epstein EH Jr. Staphylococcal scalded skin syndrome. *Arch Dermatol* 1977;113:207-219.
70. Rizetto M, Canese MG, Arico et al. Immunofluorescence detection of a new antigen-antibody system (, anti-) associated to the hepatitis B virus in the liver and the serum of HBs Ag carriers. *Gut* 1977;18:997.
71. Rizetto M, Ponzetto A, Forzani I. Hepatitis delta virus as a global health problem. *Vaccine* 1990 (Suppl): S10-S14.
72. Halla IC, O'Toole E. Intestinal flora in newborn infants with descriptions of a new pathogenic anaerobe *Bacillus difficile*. *Am J Dis Child* 1935;49:390.
73. Bartlett JG, Chan TW, Gurwitz M, et al. Antibiotic associated pseudo-membranous colitis due a toxin producing clostridia. *N Engl J Med* 1978;298:531-534.
74. Knobel H, Salvado M, Segura C. *Clostridium difficile* y diarrea asociada al uso de antibióticos en el origen de la diarrea nosocomial comunitaria. *Enf Infecc Microbiol Clín* 1996;14:96-100.
75. Todd J, Fishaut M, Japral F, Welch T. Toxic shock syndrome associated phage-group-I staphylococci. *Lancet* 1978;iii:1116-1118.
76. Shands KN, Scmid GP, Dan DB et al. Toxic-shock syndrome in menstruating women. Association with tampon use and *Staphylococcus aureus* and clinical features in 52 cases. *N Engl J Med* 1980;303:1436-1442.
77. Poesz B, Ruscetti F, Gazdar A, Bunn P, Gallo R. 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 USA* 1980;77:415-419.
78. Viktor S, Blattner W. Epidemiology of HTLV-I. En: Gallo Jay G, eds. *The human retroviruses*. San Diego, California: Academic Press 1992:175-192.
79. Kulyanaraman VS, Sarnagadharan MG, Robert-Guroff M et al. A new subtype of human T-cell leukemia virus (HTLV-II) associated with a T cell variant of hairy cell leukemia. *Science* 1982;218:571-573.
80. DeFreitas E, Hilliard B, Cheney P. Retroviral sequences related to HTLV-II in patients with chronic fatigue immune dysfunction syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:2922-2926.
81. Hjelle B, Appenzeller O, Mills R et al. Chronic neurodegenerative disease associated with HTLV-II infection. *Lancet* 1992;339:645-646.
82. Nieman RE, Lorber B. Listeriosis in adults: a changing pattern. Report of eight cases and review of the literature. 1968-1978. *Rev Infect Dis* 1980;2:207-227.
83. Gelin BG, Broome CV. Listeriosis. *JAMA* 1989;261:1313-1320.
84. Suárez Fernández G. Epidemiología de la listeriosis humana y animal. *Ann Real Acad Nac Med* 1991.Tomo CVII:259-275.
85. Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM et al. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men. *N Engl J Med* 1981;305:1425-1431.
86. Masur M, Michelis MA, Greene JB et al. An outbreak of community acquired Pneumocystis carinii pneumonia. *N Engl J Med* 1981;305:1431-1438.
87. Pratt GF. A decade of AIDS literature. *Bull Med Libr Assoc* 1992;80:380-381.
88. Barré-Sinoussi F, Cherman JC, Rey et al. Isolation of T-Lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983;220:868-871.
89. Gatell JM, Miró JM. El síndrome de inmunodeficiencia adquirida diez años despues. *Med Clín (Barc)* 1990;94:420-422.
90. WHO. The current global situation of the HIV/AIDS pandemic. *Wkly Epidem Rec* 1995;70:353-355.
91. WHO. Provisional working estimates of adult HIV prevalence as of end 1994, by country. *Wkly Epidem Rec* 1995;70:355-357.
92. Zakowski P, Fligel S, Berlin GW, Johnson L Jr. Disseminated Mycobacterium avium-intracellulare infection in homosexual men dying of immunodeficiency. *JAMA* 1982;248:2980-2982.
93. Wong B, Edwards FF, Kiehn TE et al. Continuous highgrade Mycobacterium avium-intracellulare in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1985;78:35-40.
94. Masur H, Tuazon C, Gill V et al. Effect of combined clofazimine and ansamycin therapy on Mycobacterium avium-Mycobacterium intracellulare bacteremia in patients with AIDS. *J Infect Dis* 1987;155:127-129.
95. Riley LW, Remis RS, Helgeson SR et al. Hemorrhagic colitis associated with a rare Escherichia coli serotype. *N Engl J Med* 1983;308:681-685.
96. Centers of Disease Control. Update: Multistate outbreak of Escherichia coli O157:H7 infections from hamburguers western United States, 1992-1993. *MWR*,1993;42:258-263.
97. Swerdlow D. A waterborne outbreak in Missouri of Escherichia coli O157:H7 associated with bloody diarrhea and death. *Ann Intern Med* 1992;117-812.
98. Wells JG, Davies BR, Wachsmuth IK et al. Laboratory investigation of hemorrhagic colitis outbreaks associated with a rare Escherichia coli serotype. *J Clin Microbiol* 1983;18:512-520.
99. Prusiner SB. Prions and neurodegenerative diseases. *N Engl J Med* 1987;317:1571-1581.
100. Gajdusek DC. Unconventional viruses causing subacute spongiform encephalopathies. En *Virology*, Fields BN., eds New York:Raven Press 1985:1519-1557.
101. Balayan MS, Andjaparidze AG, Savinskaya SS et al. Evidence for a virus in non -A/non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. *Intervirology* 1983;20:23-31.
102. Khuroo MS, Teli MR, Skidmore S et al. Incidence and severity of viral hepatitis of pregnancy. *Am J Med* 1981;70:252-255.
103. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984;1:1311-1314.
104. Marshall BJ. Helicobacter pylori. *Am J Gastroenterol* 1994;S-116-117.
105. NIH Consensus Conference. Helicobacter pylori in peptic ulcer disease. *JAMA* 1994;272:65-69.
106. Barin F, M'Boup S, Denis F, Kanki P et al. Serological evidence for virus related simian T- lymphotropic retrovirus III in residents of West Africa. *Lancet* 1985;2:1387-1389.
107. Clavel F, Guétard D, Brun-Vezinet F et al. Isolation of a new retrovirus for West Africa patients with AIDS. *Science* 1986;233:343-346.
108. O'Brien TR, George JR, Holmberg SR. Immunodeficiency virus type 2 infection in the United States. *JAMA* 1992;267:2775-2779.
109. Soriano W, Gutiérrez M, Tuset R et al. Estudio multicéntrico de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 2 (VIH-2) en España. *Med Clín (Barc)* 1993;100:531-533.
110. Grayston JY, Kuo CC, Wang SP, Altman J. A new Chlamydia psittaci strain, serotype TWAR, isolated in acute respiratory tract infections. *N Engl J Med* 1986;315:161-168.
111. Grayston JT, Wang SP, Kuo CC, Campbell LA. Current knowledge on Chlamydia pneumoniae, strain TWAR, an important cause of pneumonia and other acute respiratory diseases. *Eur J Clin Microbiol* 1989;8:191-202.
112. Salahudin SZ, Ablashi DV, Markham PD et al. Isolation of a new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders. *Science* 1986;234:596-601.
113. Yamanishi K, Okuna T, Shiraki K, et al. Identification of human herpesvirus 6 as a causal agent for exantem subitum. *Lancet* 1988;1:1605.
114. Carrigan DR, Dobryski WR, Russler SK et al. Interstitial pneumonitis associated with human herpesvirus-6 infection in marrow transplantation. *Lancet* 1991;338:147-14.
115. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A non- B viral hepatitis genome. *Science* 1989;244:359-362.
116. Margolis H. Hepatitis C presents major challenge to public health. *Viral Hepatitis*, 1995;4, n°1:2.
117. Rodríguez JA, Vaqué J, Gurri Glass GE. La fiebre hemorrágica con síndrome renal debida a Hantavirus. *Med Clín (Barc)* 1995;105:62-67.
118. WHO. Haemorrhagic fever with renal syndrome, Bosnia and Herzegovina. *Wkly Epidem Rec* 1996;71:55.
119. De Leys R, Vanderborgh B, Vanden Haesevelde M et al. Isolation and partial characterization of an unusual human immunodeficiency retrovirus from two persons of west-central African origin. *J Virol* 1990;64:1207-1216.
120. Lousert-Ajaka, Ly TD, Chaix ML. HIV-1/HIV-2 seronegativity in HIV-1 subtype O infected patients. *Lancet* 1994;343:1393-1394.

121. WHO. Epidemic diarrhoea due to *Vibrio cholerae* non O1. *Wkly Epidem Rec* 1993;68:141-142.
122. WHO. Cholera in 1993. Part II. *Wkly Epidem Rec* 1994;69:213-216.
123. WHO. Surveillance of cholera due to *Vibrio cholerae* O139. *Wkly Epidem Rec* 1994;69:52.
124. Ortega YR, Sterling CR, Gilman RH et al. *Cyclospora* species—a new protozoan pathogen of humans. *N Engl J Med* 1993;328:1308-1312.
125. Wurtz R. *Cyclospora*: a new identified intestinal pathogen of humans. *Clin Infect Dis* 1994;18:620-623.
126. Chang Y, Cesarman E, Pessin MS et al. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* 1994;226:1865-1869.
127. Cesarman E, Chang Y, Moore P S et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-related body-cavity-based lymphomas. *N Engl J Med* 1995;332:1186-1191.
128. Dirección General de Aseguramiento y Planificación Sanitaria. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Ministerio de Sanidad y Consumo. Informe sobre Resistencia Microbiana: ¿qué hacer?. *Med Clín (Barc)* 1995;106:267-279.
129. Tenover FC, Hughes JM. The challenges of emerging infectious diseases. Development and spread of multiply-resistant bacterial pathogens. *JAMA* 1996;275:300-304.
130. Subdirección General de Prestaciones y Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Dirección General de Aseguramiento y Planificación Sanitaria. M^o Sanidad y Consumo, Madrid. Informe sobre infección hospitalaria. *Med Clín (Barc)* 1994;102:20-24.
131. Rodríguez-Rumayor G, Fernández C, Delgado A et al. Relación de la infección nosocomial con la mortalidad hospitalaria. Estudio multicéntrico. *Med Clín (Barc)* 1993;100:9-13.
132. Ho M. Epidemiology of cytomegalovirus infection. *Rev Infect Dis* 1990;12:701-710.
133. Ungaza J, Cisterna R. Diagnóstico de la candidiasis humana. Venciendo un desafío. *Enf Infecc Microbiol Clín* 1993;11:522-524.