

Volumen 1 n 4- 1997

R e i e

Revista de Enfermedades Infecciosas Emergentes





Revista de Enfermedades Infecciosas Emergentes

Volumen 1, número 4 Diciembre 1997

Revista de Enfermedades Infecciosas Emergentes

Versión Electrónica

ISSN (en trámite)

Director y Editor Jefe

Nestor Oscar Stanchi

Editor

Pablo Eduardo Martino

Director Honorario

Roberto A. Cacchione

Comité de Redacción

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

Secretario de Redacción

D.O. Arias

Revisión

N.B. Vázquez

Responsable Versión Electrónica

S.G. Corva

Consultores

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

Revista de Enfermedades Infecciosas Emergentes

Editor Responsable: Nestor Oscar Stanchi

E-mail del director y editor jefe:
stanchi@fcv.medvet.unlp.edu.ar.

Auspiciada por

Asociación Argentina de Microbiología

Asociación Argentina de Zoonosis

Fundación Chiron, para la Difusión y el Progreso de la Ciencia (en formación)

Colegio Veterinario de la Provincia de Buenos Aires

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

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

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

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

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

Traducción

Nestor Oscar Stanchi
Pablo Eduardo Martino
Enrique Pennimpede
Daniel Arias

Revisión

Nora Beatriz Vázquez

Acceso Electrónico a Traducciones de Emerging Infectious Diseases

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

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

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

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

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

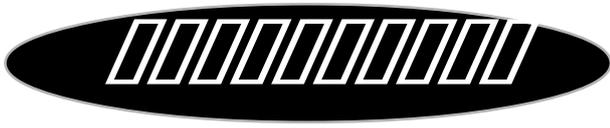
Impreso en Argentina
Printed in Argentina

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

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

FORO de Discusión en INTERNET sobre
Enfermedades Emergentes en Español
dirección electrónica

Sesolicita canje - On demande l'échange - We ask for exchange - Si prega lo scambio - Man bitter um austausch



REVISTA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS EMERGENTES

Versión Electrónica

Volumen 1, número 4

Diciembre 1997

Revisiones

*El aumento de la Rabia de la fauna silvestre: ¿Una Causa de Interés o Intervención de Salud Pública? Charles E. Rupprecht, Jean S. Smith, Makonnen Fekadu, y James E. Childs

El diagnóstico de Tuberculosis en Niños: El necesario aumento de Mejores Métodos, Ejaz A. Kahn y Jeffrey R. Starke

Puntos de Gestión de Datos para Enfermedades Emergentes y Nuevas Herramientas de Vigilancia y Datos de Laboratorio. Stanley M. Martin and Nancy H. Bean

Comentarios

Helicobacter hepaticus, un Patógeno Bacteriano Recientemente Reconocido, asociado con Hepatitis Crónica y Neoplasia Hepatocelular en Ratones de Laboratorio, Jerry M. Rice

Síndrome urémico hemolítico debido a *Escherichia coli* 048:H21 productora de Toxina Shiga-like en el Sur Australia, Paul N. Goldwater y Karl A. Bettelheim

¿El Tratamiento de la Diarrea Hemorrágica debido a *Shigella dysenteriae* tipo 1 con Ampicilina Precipita al Síndrome Urémico Hemolítico? Abdulaziz A. A. Bin Saeed, Hassan E. El Bushra, y Nasser A. Al-Hamdan

Cólera Epidémico en el Nuevo Mundo: Traduciendo la Epidemiología de Campo en Nuevas Estrategias de Prevención, Robert V. Tauxe, Eric D. Mintz, y Robert E. Quick.

Actualidad

¿El Virus del Serogrupo Bunyamwera norteamericano es el Agente Etiológico de Fallas del Sistema Nervioso Central Congénitas Humanas ?, Charles H. Calisher y John L. Separar

El virus de la Coriomeningitis Leucocitaria: Un Patógeno Teratogénico no reconocido, Leslie L. Barton, C.J.Peters y T.G. Ksiazek

Noticias y Notas

Directivas sobre Riesgo de Transmisión de Agentes Infecciosos Durante los Xenotransplantes, Louisa E. Chapman

Construyendo un Sistema Geográfico de Información (GIS) de Infraestructura de Salud Pública para la Investigación y Control de Enfermedades Tropicales, Allen W. Hightower, Robert E. Kline

*Traducciones de Emerging Infectious Diseases vol1 n4, 1995

El aumento de la Rabia de la fauna silvestre: ¿Una Causa de Interés o Intervención de Salud Pública?

Charles E. Rupprecht, V.M.D., Ph.D., Jean S. Smith, M.S.
Makonnen Fekadu, D.V.M., Ph.D., and James E. Childs, Sc.D.
Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA

La epidemiología de la rabia en los Estados Unidos ha cambiado considerablemente durante el último medio siglo, debido a que la fuente de enfermedad ha cambiado de animales domésticos a la fauna silvestre, principalmente mapaches, zorrinos, zorros y vampiros. Además, los cambios observados entre la población de fauna silvestre afectada no han ocurrido sin la influencia humana. Más bien, la atracción humana por los recursos económicos y recreativos provista por la fauna silvestre, ha contribuido a la reemergencia de la rabia como una zoonosis mayor. Aunque las muertes humanas ocasionadas por la rabia han declinado recientemente al promedio de uno o dos al año, los costos estimados asociados con la disminución de muertes, suma centenares de millones de dólares anualmente. En esfuerzos futuros para controlar la rabia por una variedad de animales de vida libre, los profesionales de salud pública tendrán que emplear la imaginación para alcanzar soluciones eficaces en función de los costos y la seguridad de esta vieja enfermedad además de usar medidas tradicionales.

Introducción

El virus de la rabia es la especie tipo (serotipo 1) del género *Lyssavirus*, grupo morfológicamente similar a virus RNA de cadena negativa, antigénica y genéticamente relacionado, con una distribución casi global (1). Los lyssavirus (Tabla 1) se adaptan bien a especies mamíferas particulares (2) y rara vez inician panzootias. La amenaza para la salud pública de la rabia, como zoonosis relacionada a encefalitis aguda incurable, resulta de la transmisión del virus por la mordedura de un animal infectado. Se ha estimado entre 40.000 a 100.000 muertes humanas ocasionadas por la rabia cada año a través del mundo; además, millones de personas, primariamente de países en desarrollo, de regiones subtropical y tropical (3), experimentan un costoso Tratamiento Pos Exposición (TPE). Aunque el número de casos humanos de rabia se ha reducido significativamente en los Estados Unidos, el número total de casos animales se acercaron a límites históricos en 1993. Para apreciar la importancia en salud pública que los lyssavirus continúan jugando como agentes infecciosos persistentes y emergentes, hay que comprender ciertas actividades humanas, como las recientes

movilizaciones animales (p. ej., los cambios naturales o con fines determinados por el hombre del rango doméstico normal o de su distribución geográfica) y la ecología animal.

Perspectiva Histórica

La historia de la rabia en el Nuevo Mundo refleja la interacción de la oportunidad, la limitación evolutiva, oportunismo ecológico y actividades humanas de vigilancia. La rabia puede haber existido en los Estados Unidos antes de la colonización Europea y de la introducción de animales domésticos incubando la enfermedad. Diversos patógenos pueden haber emigrado durante los cambios de fauna y poblaciones humanas sobre el Istmo de Bering hace unos 50.000 años; la leyenda de una enfermedad rabia-like entre la gente nativa a lo largo del Pacífico Noroeste apoyan esta noción (4). Registros en la época de la conquista Española en Meso América asociaron al vampiro con enfermedad humana (5). Si los virus de la rabia quiróptera estaban presentes y bien establecidas en el Mundo Nuevo en el tiempo de intercambio continental, las contrapartes terrestres de virus también podrían haber estado presentes. Sin embargo, el primer indicio de rabia terrestre no emergió hasta 1703 en lo que ahora es California (5). Los brotes de rabia del zorro y perro, informados usualmente a lo largo de las colonias del Atlántico-medio a fines del

Dirección para correspondencia:

Charles E. Rupprecht, Centers for Disease Control and Prevention, 1600 Clifton Rd., MS G33, Atlanta, GA 30333, USA; fax 404-639-1058; e-mail cyr5@ciddvd1.em.cdc.gov

Tabla 1. Miembros reconocidos del género *Lyssavirus*, familia *Rhabdoviridae*

<i>Lyssavirus</i>	Reservorio	Historia
Rabia	Se encuentra en todo el mundo, a excepción de unas pocas naciones isleñas, Australia y Antártida. Endemias y a veces epidemias en una amplia variedad de especies mamíferas, incluyendo cánidos silvestres y domésticas, mustélidos, viverridos, y murciélagos insectívoros y hematófagos; > 25.000 casos humanos/año, casi todos en áreas de rabia canina doméstica incontrolada.	Descripciones de enfermedad clínica en documentos romanos y griegos. A finales del 1800, Pasteur atenuó el virus por pasajes consecutivos y desecamiento, para vacunar humanos y animales. Inclusiones patognomónicas en las células nerviosas descritas por Negri en 1903. Una prueba de inmunofluorescencia para el antígeno del virus de la rabia desarrollada en la década de 1950.
Lagosbat	Desconocido, pero probablemente murciélagos frugívoros. 10 casos identificados a la fecha, incluyendo 3 en animales domésticos en Nigeria, Sudáfrica, Zimbabwe, República Centroafricana, Senegal y Etiopía. Ninguna muerte humana conocida.	Aislado en 1956 del cerebro de murciélagos nigerianos de la fruta (<i>Eidolon helvum</i>) en la Isla de Lagos, Nigeria, pero no caracterizado hasta 1970; 3 casos en animales domésticos inicialmente diagnosticados como rabia, pero por la débil inmunofluorescencia condujeron a la sospecha de un virus «rabia-relacionado», luego confirmados por tipificación con anticuerpos monoclonales o análisis de sucesión nucleotídica.
Mokola	Desconocido, pero probablemente especies de roedores insectívoros. Casos identificados en Nigeria, Sudáfrica, Camerún, Zimbabwe, República Centroafricana y Etiopía; 17 casos conocidos, incluyendo 9 animales domésticos y 2 casos humanos.	Primero aislado de musarañas (<i>Crocidura</i> sp.) atrapadas en el bosque de Mokola cerca de Ibadan, Nigeria, en 1968. Caracterizado en 1970. Como el virus del Murciélago de Lagos, la evidencia de infección con Mokola fue reconocida sólo por la pobre reacción con reactivos antirrábicos. 7 casos de animales domésticos. En Zimbabwe en 1981 y 1982 una encuesta serológica puntual e identificación de anticuerpos en roedores de Mokola, especialmente gérbil de matorral (<i>Tatera leucogaster</i>). No da protección cruzada con vacunas de la rabia.
Duvenhage	Desconocido, pero probablemente murciélagos insectívoros. Casos identificados en Sudáfrica, Zimbabwe y Senegal; 4 casos conocidos, incluyendo 1 muerte humana. Sin casos en animales domésticos.	Primero identificado en 1970 en encefalitis semejante a rabia en hombre mordido por un murciélago insectívoro cerca de Pretoria, Sudáfrica. El virus fue denominado después de la víctima. Aunque los cuerpos de Negri fueron detectados en el examen histológico de tejido cerebral, las pruebas de inmunofluorescencia negativa condujeron a la sospecha de un virus relacionado con la rabia, subsecuentemente confirmado por tipificación genética y antigénica. Protección cruzada marginal con vacunas de rabia.
Lyssavirus Europeo 1 de Murciélago (EBLV1)	Murciélagos insectívoros Europeos (probablemente <i>Eptesicus serotinus</i>); > 400 casos en murciélagos. 1 caso humano confirmado en 1985 y un caso de sospechoso en 1977. Ningún caso conocido en animales domésticos.	Aunque los casos en murciélagos Europeos se informaron ya en 1954, la identificación del virus no fue intentada hasta 1985, cuando los primeros 100 murciélagos infectados se informaron en Dinamarca y Alemania. Casi todos los casos son en el murciélago común de las casas Europeas, (<i>E. serotinus</i>). Protección cruzada marginal con vacunas de rabia.
Lyssavirus Europeo 2 de Murciélago (EBLV2)	Murciélagos insectívoros Europeos (probablemente <i>Myotis dasycneme</i>); 5 casos identificados, incluyendo 1 muerte humana. Ningún caso en animales domésticos conocidos.	Primero identificado en aislamientos en un biólogo de murciélagos Suizo que murió de rabia en Finlandia. Protección cruzada marginal con vacunas de rabia.

1700 (4), fueron probablemente exacerbados por la introducción de perros y zorros rojos (*Vulpes vulpes*), importados para el estilo Británico de cacería del zorro, a lo largo de Nueva Inglaterra en 1800. La rabia epizootica del zorro se diseminó al este de los Estados Unidos por la década de 1940 a la década de 1950 (5,6). Los informes de rabia en zorrinos fue también frecuente a lo largo de los estados occidentales por el siglo XIX, y estaban repletas de historias de vaqueros de «phobey cats» (5).

Aunque los informes individuales documentan una alta incidencia de rabia canina a principios del último siglo, no existía ningún sistema nacional de vigilancia. Las muertes humanas por rabia no eran informadas usualmente en los Estados Unidos; el registro oficial más alto fue de 143 casos, por una encuesta de los certificados de defunción en 1890. Durante 1938, cuando la rabia en humanos y otros animales llegó a ser una enfermedad de notificación nacional, el número total de casos de rabia informados fue de 9.412 al año (mayormente en especies domésticas), con 47 muertes humanas. Estos números son seguramente subestimaciones, ya que la vigilancia fue limitada y las pruebas diagnósticas sensibles para la rabia animal y humana no fueron desarrolladas hasta mediados de 1950.

Una transición epizootiológica comenzó en los Estados Unidos en el decenio de 1920, cuando los esfuerzos para la prevención de la rabia se enfocaron no más exclusivamente en la vacunación humana sino que comenzó a incluir programas para el control de rabia en perros. Los casos en animales domésticos declinaron gradualmente, principalmente como resultado de programas control locales de rabia canina que incluyeron vacunación, eliminación de animales extraviados y ordenanzas de bozal y cadena. Sin embargo, como tales casos disminuyeron, los sistemas de vigilancia diseñados para investigar la fuente de infección para focos en animales domésticos residuales detectaron aumento de casos en especies silvestres. Por 1960, la rabia se diagnosticó más frecuentemente entre la fauna silvestre que entre animales domésticos. En 1971, la rabia se informó por primera vez en los 48

estados y en Alaska. Los zorrinos (primariamente el zorrino rayado, *Mephitis mephitis*) fue el principal reservorio animal desde 1961 a 1989, hasta que fue suplantado inesperadamente por el mapache (*Procyon lotor*), durante el brote de rabia en el Atlántico-medio y los estados del nordeste (7). Esta epizootia se cree que comenzó durante el fin del decenio 1970 por el movimiento de animales infectados desde un foco de la enfermedad en el sudeste.

La epidemiología de la rabia humana ha cambiado también apreciablemente en los últimos 50 años (8,9). Desde 1946 a 1965, el 70% al 80% de los casos humanos de rabia ocurrieron después de una exposición conocida (la más frecuente una mordedura de perro) y el 50% de los casos antes de 1975 ocurrieron después del tratamiento con vacunas sub-óptimas. En el pasado decenio, el 80% de las muertes humanas relacionadas con la rabia fueron entre personas que no tuvieron historia confirmada de una mordedura animal (Tabla 2) y ninguna resultó de postexposición a fallas profilácticas. Casi todos los casos humanos recientes ocurrieron después de una exposición animal que no fue reconocida por el paciente como riesgosa para la infección por rabia. La fuente aparente de rabia humana ha cambiado también: 14 de los 18 casos informados en los Estados Unidos desde 1980, involucró a variantes de la rabia asociadas con murciélagos insectívoros (10).

El último informe, en Marzo 1995, caracteriza las tendencias actuales. Un murciélago rabioso fue encontrado en la habitación de una niña de 4 años de edad en el Estado de Washington. La niña negó cualquier contacto con el murciélago y no se inició ningún tratamiento postexposición. Una variante del virus de la rabia asociada al murciélago fue identificada luego en especímenes de biopsia de la niña y del cadáver del murciélago (11). A pesar de la prominencia actual de los mapaches como los más grandes reservorios de fauna silvestre en los Estados Unidos (12), ningún caso documentado de rabia humana ha sido asociado con este carnívoro ubicuo.

Tabla 2. Casos de rabia humana en los Estados Unidos por categoría de exposición, 1946-1995*

Años	Fuente de Exposición				Total de casos
	Domésticos	Silvestres	Otros	Desconocidos (%)	
1946-1955	86	8	0	26 (22)	120
1956-1965	21	7	0	10 (26)	38
1966-1975	6	7	1	2 (13)	16
1976-1985	6	1	2	11 (55)	20
1986-1995*	2	2	0	14 (78)	18

* hasta Oct. 1995.

Costo de Prevención

Las estrategias para el control y prevención de la rabia en los Estados Unidos han tenido éxito en disminuir el número de muertes humanas de rabia al promedio de uno a dos al año. Sin embargo, la razón para este bajo nivel de mortalidad es un programa de prevención estimado que cuesta \$230 millones a \$1 billón al año (13-15). Este costo es compartido por el sector privado (primariamente la vacunación de animales de compañía) y por el público (mediante programas de control de animales, mantenimiento de los laboratorios de rabia, y subvencionando el TPE en rabia).

La estimación precisa de estos gastos no están disponibles. El número de TPE anualmente en los Estados Unidos es desconocido, aunque el total debe ser considerablemente mayor del mínimo de 20.000 estimado entre 1980 y 1981 (16) cuando la distribución de vacuna fue más estrechamente regulada. Cuando la rabia llega a ser epizootica o enzoótica en una región, el número de TPE aumenta (17). Aunque el costo varía, un tratamiento con inmunoglobulina para la rabia y cinco dosis de vacuna dadas en un período de 4 semanas típicamente exceden los \$1.000. La exposición potencial sólo a gatos rabioso en New Hampshire, recientemente condujo al tratamiento de más de 650 personas con un costo estimado de \$1.5 millones (18). La relación de costos de la vigilancia también aumenta a medida que la rabia se establece en la fauna silvestre. Durante 1993, el laboratorio diagnóstico de rabia del estado de Nueva York recibió aproximadamente 12.000 animales sospechosos. Esto se compara con aproximadamente 3.000 envíos en 1989, antes que la rabia del mapache llegara a ser epizootica. En New Jersey, los gastos de prevención de rabia en dos condados aumentó de \$768.488 en 1988, antes de la epizootia del mapache, a \$1.952.014 en 1990, el primer año pleno de la epizootia (15); la vacunación de animales de compañía rindió cuentas del 82% de este total. A los animales domésticos vacunados se les administra normalmente una dosis de vacuna de refuerzo (booster) después de una exposición a un animal sospechoso o conocido como rabioso (19). Estos extras aumentan el costo, como con la rabia de la fauna epizootica silvestre. El costo por vida humana ahorrada de la rabia varía de aproximadamente \$10.000 a \$100 millones, dependiendo de la naturaleza de la exposición y la probabilidad de rabia en una región (20).

Es más, la mayoría de los análisis económicos no toman en cuenta el trauma psicológico ocasionado por la exposición humana a la rabia, la subsiguiente eutanasia de animales o la pérdida de recursos de fauna silvestre durante los brotes de rabia. La rabia en la fauna silvestre ha alcanzado ahora niveles históricamente altos en los

Estados Unidos (12) y los costos de prevenir rabia humana ascienden.

Influencias Humanas y el Papel de Translocación

La colonización del Nuevo Mundo tuvo un efecto profundo sobre la fauna nativa y la consiguiente epizootiología de la rabia. Los grandes carnívoros, tales como osos, grandes gatos americanos, lobos y «wolverines», fueron percibidos como peligrosos y exterminados. Unos pocos carnívoros han persistido y florecido. Por ejemplo, el coyote (*Canis latrans*), un cánido altamente adaptable y las muchas fallas en los programas de control, ha expandido gradualmente su rango hacia el norte y el este. A pesar de su amplia distribución y abundancia (aún en vecindarios suburbanos), rara vez se han informado coyotes rabiosos y esporádicamente, a excepción de un período breve desde 1915 a 1917, cuando ocurrió un gran brote en zonas de Utah, Nevada, California y Oregon.

Mientras que la rabia del perro ha sido ampliamente controlada, una región del sur de Tejas que linda con México ha persistido como un foco de rabia tanto de coyotes y como de perros. El número de casos de rabia en coyotes ha subido gradualmente en esta área hacia fines de la década de 1980, originando 46 de los 50 casos de rabia de coyotes informadas en los Estados Unidos durante 1991, 70 de 75 casos en 1992 y 71 de 74 casos en 1993 (12). El brote de rabia en coyotes se diseminó a la vecindad de San Antonio. Uno de los peligros de estos brotes es el continuo pasaje a la población de perros domésticos (21): por lo menos 25 perros rabiosos fueron informados desde el área en 1991, 41 en 1992 y 54 en 1993 (12). La rabia humana corre estrechamente paralela a la enfermedad en animales domésticos; por lo menos dos muertes humanas (en 1991 y 1994), probablemente debido a interacciones coyote-perro, han sido asociados con este brote canino en Tejas (10,22).

El movimiento de coyotes infectados desde el foco sur de Tejas se cree responsable de la transmisión de esta variante de rabia a perros en por lo menos otros dos estados: un perro de caza solo en Alabama durante 1993 (12) y por lo menos siete casos de evidente transmisión de rabia perro a perro en Florida en 1994 (21). Una vigilancia expandida parecida a la realizada en 1977 con el foco de rabia en mapaches de la región Atlántica-media (7), es garantizada para este virus canino. En este esfuerzo, los departamentos de salud estatales deberían controlar ocurrencias inusitadas (tal como el aumento de remisión de especímenes de caninos al laboratorio de diagnóstico), rastreo de su tiempo y ubicación y establecimiento de intervenciones convenientes de salud pública. Estos incluirían la restricción en los movimientos animales y la imposición de la

vacunación obligatoria contra la rabia de animales de compañía. Evaluar los esfuerzos de control es un componente importante de cualquier intervención. Además de los problemas mostrados por la emergencia del coyote como un reservorio para la rabia, la potencial translocación de otras especies debería ser reconocida.

Desde que la transmisión de rabia por un murciélago fue primero informada en 1953, los murciélagos insectívoros rabiosos han ocasionado un promedio de 700 a 800 casos anualmente y han sido encontrados a lo largo de los Estados Unidos, excluyendo Alaska y Hawaii (12). El descubrimiento de estos casos, coincidentes con la reducción marcada de los casos de rabia canina, ha proporcionado una cierta lujuria epidemiológica para mejorar la vigilancia entre la fauna silvestre. En forma similar a los carnívoros, las familias de quirópteros más importantes en la perpetuación de la rabia (p. ej. *Vespertilionidae*, *Molossidae*) tienen varias especies que son altamente adaptables, abundantes, y difundidas. Las variantes del virus de la rabia mantenidas por murciélagos insectívoros parecen intercambiarse principalmente independientemente de aquellos mamíferos terrestres reservorios (23), a pesar de los casos documentados.

Una situación epidemiológica similar existe entre los murciélagos Europeos, pero con genotipos de *Lyssavirus* (24) que pueden fácilmente diferenciarse de la rabia aislada del Nuevo Mundo. El papel de los murciélagos en Africa (25,26), en el mantenimiento de *Lyssavirus*, es menos claro (Tabla 1). Las infecciones con lyssavirus no-rábicos han resultado en fallas de la vacuna contra la rabia (27). Tales infecciones aumentan el espectro de las consecuencias potencialmente serias en salud pública si se introduce y consecutivamente establece en poblaciones de murciélagos susceptibles. ¿Cuan probable es este escenario?

Las distancias entre Africa, Eurasia, Oceanía y el Mundo Nuevo mitiga contra la dispersión, migración e introducción de murciélagos sanos sin intervención humana (28). Sin embargo, varios sucesos recientes ilustran la oportunidad para el traslado transoceánico de murciélagos infectados con rabia. En Marzo de 1986, investigadores del Canadá inadvertidamente embarcaron un murciélago marrón grande (*Eptesicus fuscus*) que estaba incubando el virus de rabia a colegas en Tubingen, Alemania. Cuando el murciélago se enfermó y fue necropsiado, se diagnosticó rabia (29). Un suceso similar ocurrió cuando los investigadores de Boston recolectaron una docena los murciélagos marrones grandes silvestres desde Massachusetts durante Julio 1994 y lo exportaron a investigadores en Dinamarca. Por Diciembre de 1994, seis de los murciélagos importados habían muerto y se confirmaron como positivos para el virus de la rabia

por los Danish Veterinary Services, State Institute for Virus Research (L.Miller, com. pers.).

Las empresas comerciales también sirven como vehículos para la translocación accidental de animales infectados con el virus de rabia. El primer caso de rabia no indígena confirmado en Hawaii resultó de la introducción accidental de un murciélago marrón grande (30). En Marzo 1991, un murciélago se capturó dentro de un recipiente de transporte descargado desde un buque en el puerto de Honolulu. El recipiente transportaba automóviles desde Michigan cargado en el container del buque en California.

El departamento local del laboratorio de salud diagnosticó rabia; que fue confirmado luego y el virus se caracterizó antigénicamente en los Centers for Disease Control and Prevention. La cepa fue una variante común al *E. fuscus* en el medio oeste y oeste de Estados Unidos. Ninguno de los tres ejemplos citados arriba parecen haber resultado en casos secundarios o en el establecimiento del virus en poblaciones de animales extranjeras. Ninguna importación no intencional de lyssavirus no-rábico a los Estados Unidos ha sido documentada.

La probabilidad de introducción accidental, escape, sobrevivencia y perpetuación de especies infectadas de murciélagos exóticos en los Estados Unidos es remota. Sin embargo, otras actividades de translocación deliberada más recientes pueden aumentar significativamente la probabilidad de tales introducciones.

Durante 1994, un número de permisos federales inadecuadamente emitidos, permitió que varios miles de murciélagos silvestres se importaran a los Estados Unidos para la venta en el comercio animal. Estos animales eran murciélagos primariamente de tumbas Egipcias (*Rousettus aegyptiacus*), aunque se importaron también varias otras especies. Las ventas de murciélagos importados (y su progenie) a coleccionistas privados o como animales de compañía en los Estados Unidos están prohibidas, según las Regulaciones Extranjeras de Cuarentena (42 CFR 71.54). Los animales que pueden ser vectores de enfermedades de interés para la salud pública son aceptables sólo para el uso restringido en zoológicos acreditados o instituciones de investigación, donde el contacto con el público general es limitado. Los murciélagos importados que serán legalmente mostrados normalmente experimentan un período amplio de cuarentena.

Aunque no existe ningún informe de aislamiento de lyssavirus en murciélagos egipcios de la fruta, la vigilancia activa para tales virus no ha sido efectivizada. Estos murciélagos son relativamente comunes y difundidos a lo largo del área que se extiende desde Turquía y Chipre a Pakistán, la península Árabe, Egipto y la mayoría del África subsahariana (31). Debido a que pueden alojarse por millares en una variedad amplia

de hábitats hay una amplia oportunidad para la interacción con otros *Chiroptera*, como los ampliamente distribuidos murciélagos paja-colorada (*Eidolon helvum*) o murciélagos de la fruta (*Epomophorus wahlbergi*); ambas especies han sido implicadas en la epizootiología de los Lyssavirus en África (25,26). La flexibilidad de los murciélagos de la fruta egipcios debería ser una causa de interés, debido a la potencialidad para la supervivencia e interacción con la fauna de murciélagos nativos, particularmente en el sur de los Estados Unidos. Además, más allá de los riesgos obvios para la salud pública y la introducción extranjera de enfermedad animal, las especies de murciélago importadas no deberían liberarse en el ambiente silvestre debido a que pueden ocasionar serio daño en la agricultura local y desplazar especies nativas. Los murciélagos sirven para muchas funciones ecológicas críticas a través del mundo y generalmente evitan el contacto con humanos. Sin embargo, pueden infectarse con muchos patógenos sin signos clínicos obvios demostrados de infección. Cuando los murciélagos se ponen en un ambiente familiar privado o tienda de mascotas, el peligro de transmisión de enfermedades a los humanos aumenta mucho. Las personas que actualmente poseen murciélagos importados deberían ser advertidos de no mostrarlos en lugares donde el contacto humano puede ocurrir.

La Intervención

La amplia y mantenida reducción de la población de reservorios mamíferos para eliminar la rabia no está justificada (32) por razones ecológicas, económicas, y éticas. Dada la complejidad de múltiples especies y las considerables áreas geográficas afectadas por la rabia de la fauna silvestre, y las oportunidades para la translocación, ¿qué estrategias preventivas alternativas existen? El progreso reciente en implementar programas de control terrestre de la rabia de la fauna silvestre en otras partes del mundo tienen relevancia de salud pública para los Estados Unidos. La vacunación oral de la rabia del zorro rojo, con la vacuna cargada en las carnadas, es un aspecto integral del control de rabia a lo largo de Europa y sudeste del Canadá, donde más de 75 millones de dosis de vacuna han sido distribuidas sobre 5 millones de km², durante las pasadas dos décadas (33). Consecutivamente, la incidencia de la rabia entre animales domésticos y silvestres ha disminuido, como en mascotas para la rabia humana.

La rabia epizootica de los mapaches en el este de Estados Unidos brindó un renovado ímpetu para reconsiderar la tecnología de vacunación oral, primero concebida en el Center for Disease Control en la década de 1960 (34). El cambio de la vacunación y métodos con cebos desde un modelo en zorros al de mapache,

involucró una amplia investigación de laboratorio y de campo durante la década de 1980. Las vacunas existentes de rabia atenuada para zorros mostraron ser menos efectivas para mapaches y otros carnívoros (35,36). Además, estudios de nuevos candidatos de vacunas aumentaron los temas de seguridad que observa una vacuna que induce enfermedad en la fauna silvestre (36).

En 1983, fue desarrollada (37) una vacuna recombinante del virus de la rabia glicoproteína (V-RG) que resultó un efectivo inmunógeno oral en mapaches y otras diversas especies reservorias importantes (38); las ventajas de la vacuna incluyen mejor termoestabilidad e incapacidad para ocasionar rabia. (Sólo el gen para la glicoproteína de superficie de una cepa vacunal del virus de rabia fue incluida en el virus recombinante).

Cuando las carnadas cargadas de vacuna son ofrecidas bajo condiciones naturales, el contacto con ellas por especies no destinatarias de la fauna silvestre no puede excluirse totalmente. Sin embargo, estudios del virus V-RG no han mostrado ninguna morbilidad asociada a la vacuna, mortalidad, o lesiones patológicas groseras en más de 40 especies de vertebrados de sangre caliente examinadas. Además, con raras excepciones, no ha habido traslado por contacto de vacuna entre animales vacunados y de control alojados juntos (38); la recuperación viral ha sido limitada a unos pocos sitios anatómicos en unas 48 h de intervalo (39).

Mientras que las evaluaciones de laboratorio de especies blanco o no se realizó durante 1987 a 1989, en ensayos a pequeña escala de V-RG realizados en Bélgica y Francia, tuvieron resultados prometedores (40). El primer ensayo de vacuna V-RG a campo norteamericano comenzó el 20 de Agosto de 1990, en la Isla Parramore fuera de la costa oriental de Virginia (41,42). Este limitado ensayo de campo demostró seguridad vacunal. La eficacia fue también sugerida: más del 80% de los mapaches vacunados a campo sobrevivieron un severo desafío de rabia de laboratorio (7 meses después de la liberación del V-RG) al que más del 90% de los mapaches control sucumbieron (43). Un sitio de estudio en 1991 en Pensilvania estrechamente próximo a las comunidades ecológicas del este de los Estados Unidos fue blanco para el uso de la vacuna V-RG, al igual que mantenía relativa bioseguridad mediante sus barreras geográficas.

El estudio en este sitio evaluó el valor de la carnada cargada de vacuna y el efecto adverso potencial relacionado con la vacuna entre especies no mapaches incluyendo roedores, carnívoros, insectívoros y comadrejas. Los mapaches y otros animales de piel demostraron no tener efectos adversos asociados con el contacto vacunal. El examen de más de 750 individuos no blanco, representando 35 especies, fracasaron

en demostrar lesiones groseras sugestivas de contacto con V-RG.

Después de estos ensayos de seguridad, las primeras experiencias de eficacia de campo comenzaron en New Jersey durante 1992 (44). Entre la primavera de 1992 y el otoño de 1994, más de 100.000 carnadas cargadas de vacuna con polímero en alimento de pescado fueron distribuidas manualmente y en helicóptero en un área de 56.000 hectáreas.

Este ensayo intentó crear una población inmunizada de mapaches a través del norte de Península de Cape May para prevenir la diseminación de la rabia epizootica de mapaches de las porciones afectadas del estado. La vigilancia demostró una disminución importante en la tasa de diseminación e incidencia total de la rabia en el blanco y otras áreas controladas (44), sugiriendo la eficacia potencial de esta estrategia.

En los Estados Unidos, la vacunación oral de mapaches está ahora en marcha en Massachusetts (45), New York (46), y Florida; una extensión experimental del programa a los coyotes está en marcha en el sur de Texas. Sin embargo, el futuro de tal vacunación para la fauna silvestre en los Estados Unidos puede ser cuestionada seriamente. Para que la vacunación oral llegue a anexarse a métodos tradicionales, las siguientes preguntas necesitan contestarse: 1) ¿Cuál es la relación entre la densidad de población animal y la mínima densidad de vacuna/carnada necesarios? 2) ¿Cuál es el nivel de inmunidad de grupo necesaria para eliminar la rabia bajo diversas circunstancias ambientales? 3) ¿Cuáles técnicas de distribución de carnada son óptimas? 4) ¿Como pueden estos métodos generalizarse desde los zorros y mapaches a otras especies, tales como zorrinos, y perros? 5) ¿Qué fuentes de financiamiento a largo plazo están disponibles? 6) ¿Cuáles son los diversos costos de los métodos de prevención y control de la rabia? Dados los problemas inherentes al control de fauna silvestre, el mayor punto de extensión de estos métodos al control de la rabia del perro en el mundo en desarrollo será un buen desafío en el próximo siglo.

Dr. Rupprecht es Jefe de la Sección de Rabia, Ms. Smith es investigadora microbióloga, el Dr. Fekadu es funcionario médico veterinario investigador, y Dr. Childs es Jefe de la Epidemiology Section, Viral and Rickettsial Zoonoses Branch, Division of Viral and Rickettsial Diseases, National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia.

Agradecimientos:

Los autores agradecen la pericia técnica del personal de la the Rabies and Epidemiology Sections, Viral and Rickettsial Zoonoses Branch, Division of Viral and Rickettsial Diseases, National

Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, sin cuya asistencia este trabajo no habría sido posible.

Referencias

1. World Health Organization. World survey of rabies 28 for the year 1992. Geneva: World Health Organization, 1994.
2. Wandeler A, Nadin-Davis SA, Tinline RR, Rupprecht CE. Rabies epizootiology: an ecological and evolutionary perspective. In: Rupprecht CE, Dietzschold B, Koprowski H, editors. Lyssaviruses. New York: Springer-Verlag, 1994:297-324.
3. Meslin FX, Fishbein DB, Matter HC. Rationale and prospects for rabies elimination in developing countries. In: Rupprecht CE, Dietzschold B, Koprowski H, editors. Lyssaviruses. New York: Springer-Verlag, 1994:1-26.
4. Winkler WG. Foxrabies. In: Baer GM, editor. The natural history of rabies. 1st ed. New York: Academic Press, 1975:3-22.
5. Baer GM. Rabies - an historical perspective. Infectious Agents and Disease 1994;3:168-80.
6. Carey AB, Giles RH, McLean RG. The landscape epidemiology of rabies in Virginia. Am J Trop Med Hyg 1978;27:573-80.
7. Rupprecht CE, Smith JS. Raccoon rabies - the re-emergence of an epizootic in a densely populated area. Semin Virol 1994;5:155-64.
8. Held JR, Tierkel ES, Steele JH. Rabies in man and animals in the United States, 1946-65. Public Health Rep 1967;82:1009-18.
9. Anderson LJ, Nicholson KG, Tauxe RV, Winkler WG. Human rabies in the United States, 1960 to 1979: epidemiology, diagnosis, and prevention. Ann Intern Med 1984;100:728-35.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Human rabies — Alabama, Tennessee, and Texas, 1994. MMWR 1995;44:269-72.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Human rabies Washington state, 1995. MMWR 1995; 44:625-7.
12. Krebs JW, Strine TW, Smith JS, Rupprecht CE, Childs JE. Rabies surveillance in the United States during 1993. J Am Vet Med Assoc 1994;205:1695-709.
13. Stehr-Green JK, Schantz PM. The impact of zoonotic diseases transmitted by pets on human health and the economy. Vet Clin North Am Small Anim Pract 1987;17:1-15.
14. Fishbein DB, Arcangeli S. Rabies prevention in primary care: a four-step approach. Postgrad Med 1987;82:83-90.
15. Uhaa IJ, Dato VM, Sorhage FE, et al. Benefits and costs of using an orally absorbed vaccine to control rabies in raccoons. J Am Vet Med Assoc 1992;201:1873-82.
16. Helmick CG. The epidemiology of human rabies postexposure prophylaxis, 1980-1981. JAMA 1983;250:1990-6.
17. Centers for Disease Control and Prevention. Raccoon rabies epizootic: United States, 1993. MMWR 1994;43:269-73.
18. Centers for Disease Control and Prevention. Mass treatment of humans exposed to rabies — New Hampshire, 1994. MMWR 1995;44:483-6.
19. Centers for Disease Control and Prevention. Compendium of animal rabies control, 1995. MMWR 1995;44:(RR-2):1-9.
20. Fishbein DB, Robinson LE. Rabies. N Engl J Med 1993;329:1632-8.
21. Centers for Disease Control and Prevention. Translocation of coyote rabies — Florida, 1994. MMWR 1995;44:580-1, 7.
22. Centers for Disease Control and Prevention. Human rabies — Texas, Arkansas, and Georgia, 1991. MMWR 1991;40:765-9.
23. Smith JS, Orciari LA, Yager PA. Molecular epidemiology of rabies in the United States. Semin Virol (in press).
24. Bourhy H, Kissi B, Lafon M, Sacramento D, Tordo N. Antigenic and molecular characterization of bat rabies virus in Europe. J Clin Microbiol 1992;30:2419-26.
25. Swanepoel R, Barnard BJH, Meredith CD, et al. Rabies in southern Africa. Onderstepoort J Vet Res 1993;60:325-46.
26. King AA, Meredith CD, Thomson GR. The biology of southern Africa lyssavirus variants. In: Rupprecht CE, Dietzschold B, Koprowski H, editors. Lyssaviruses. New York: Springer-Verlag, 1994:267-96.

27. Foggin CM. Mokola virus infection in cats and a dog in Zimbabwe. *Vet Rec* 1985;115:115.
28. Wiles GJ, Hill JE. Accidental aircraft transport of a bat to Guam. *J Mamm (full title)* 1986;67:600-1.
29. World Health Organization Collaborating Center for Rabies Surveillance and Research. Bat rabies cases in the Federal Republic of Germany. *World Health Organization Rabies Bulletin Europe* 1986;10:8-9.
30. Sasaki DM, Middleton CR, Sawa TR, Christensen CC, Kobayashi GY. Rabid bat diagnosed in Hawaii. *Hawaii Med J* 1992;51:181-5.
31. Nowak RM. *Walkers mammals of the world*. 5th ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1991:198.
32. Debbie JG. Rabies control of terrestrial wildlife by population reduction. In: Baer GM, editor. *The natural history of rabies*. 2nd ed. Boca Raton, FL: CRC Press, 1991:477-84.
33. World Health Organization. Oral immunization of foxes in Europe in 1994. *Wkly Epidemiol Rec* 1995;70:89-91.
34. Baer GM. Oral rabies vaccination: an overview. *Rev Infect Dis* 1988;10 (Suppl 4):S644-8.
35. Rupprecht CE, Dietzschold B, Cox JH, Schneider L. Oral vaccination of raccoons (*Procyon lotor*) with an attenuated (SAD-B19) rabies virus vaccine. *J Wildl Dis* 1989;25:548-54.
36. Rupprecht CE, Charlton KM, Artois M, et al. Ineffectiveness and comparative pathogenicity of attenuated rabies virus vaccines for the striped skunk (*Mephitis mephitis*). *J Wildl Dis* 1990;26:99-102.
37. Wiktor TJ, Macfarlan RI, Reagan KJ, et al. Protection from rabies by a vaccinia virus recombinant containing the rabies virus glycoprotein gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984;81:7194-8.
38. Rupprecht CE, Hanlon CA, Hamir AN, Koprowski H. Oral wildlife rabies vaccination: development of a recombinant virus vaccine. *Transactions of the North American Wildlife Natural Resources Conference* 1992;57:439-52.
39. Rupprecht CE, Hamir AN, Johnston DH, Koprowski H. Efficacy of a vaccinia-rabies glycoprotein recombinant virus vaccine in raccoons (*Procyon lotor*). *Rev Infect Dis* 1988;10 (4 Suppl):S803-9.
40. Aubert MFA, Masson E, Artois M, Barrat J. Oral wildlife rabies vaccination field trials in Europe, with recent emphasis on France. In: Rupprecht CE, Dietzschold B, Koprowski H, editors. *Lyssaviruses*. New York: Springer-Verlag, 1995:219-44.
41. Hanlon CA, Hayes DE, Hamir AN, et al. Proposed field evaluation of a rabies recombinant vaccine for raccoons *Procyon lotor*: site selection target species characteristics and placebo baiting trials. *J Wildl Dis* 1989;4:555-67.
42. Hanlon CA, Buchanan JR, Nelson E, et al. A vaccinia-vectored rabies vaccine field trial: ante- and post-mortem biomarkers. *Rev Sci Tech* 1993;99:107.
43. Rupprecht CE, Hanlon CA, Niezgoda M, Buchanan JR, Diehl D, Koprowski H. Recombinant rabies vaccines: efficacy assessment in free-ranging animals. *Onderstepoort J Vet Res* 1993;60:463-8.
44. Roscoe DE, Holste W, Niezgoda M, Rupprecht CE. Efficacy of the V-RG oral rabies vaccine in blocking epizootic raccoon rabies. Presented at the 5th Annual International Meeting of Rabies in the Americas, Niagara Falls, Ontario, Canada, 1994, Abstract, p.33.
45. Robbins AH, Niezgoda M, Levine S, et al. Oral rabies vaccination of raccoons (*Procyon lotor*) on the Cape Cod Isthmus, Massachusetts. Presented at the 5th Annual International Meeting of Rabies in the Americas, Niagara Falls, Ontario, Canada, 1994; Abstract, p. 29.
46. Hanlon CA, Trimarchi C, Harris-Valente K, Debbie JG. Raccoon rabies in New York State: epizootiology, economics, and control. Presented at the 5th Annual International Meeting of Rabies in the Americas, Niagara Falls, Ontario, Canada, 1994; Abstract, p.16.

El diagnóstico de Tuberculosis en Niños: El necesario aumento de Mejores Métodos

Ejaz A. Khan, M.D., and Jeffrey R. Starke, M.D.
Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA

En el pasado decenio la tuberculosis (TB) ha reemergido como un peligro importante para la salud pública alrededor del mundo con una incidencia creciente entre adultos y niños. Aunque los casos entre niños representan un porcentaje pequeño de todo los casos de TB, los infectados son un reservorio de los cuales provendrán muchos casos de adultos. Al diagnóstico de la TB en niños comúnmente le sigue el descubrimiento de un caso adulto, y se basa en la prueba de la tuberculina en piel, radiografía de tórax y síntomas y signos clínicos. Sin embargo, los síntomas clínicos son inespecíficos, la radiografía de tórax y la prueba en piel pueden ser difíciles de interpretar y las pruebas de laboratorio de rutina no son útiles. Aunque las pruebas de laboratorio más rápidas y sensibles que tiene en cuenta los adelantos recientes en biología molecular, inmunología y cromatografía están siendo desarrollados, los resultados para los niños han desilusionado. Las mejores técnicas beneficiarían especialmente a niños e infantes en quienes el diagnóstico temprano es imperioso para prevenir la TB progresiva.

A pesar de la disponibilidad de medidas preventivas efectivas y de quimioterapia, la prevalencia de la tuberculosis (TB) aumenta en el mundo en desarrollo y también en gran parte del mundo industrializado (1-4). Según la estimación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1990 había 8 millones de nuevos casos de TB y 3 millones de muertes debido a la enfermedad a través del mundo; 1,3 millones de casos nuevos y 450.000 muertes se ubicaron entre niños por debajo de los 15 años de edad (5). La OMS proyecta que 90 millones de nuevos casos y 30 millones de muertes -incluyendo 4,5 millones de muertes entre niños- ocurrirán en la década de 1990 (6,7). En países en desarrollo, el riesgo para la infección y enfermedad de TB es relativamente uniforme en la población; la tasa anual de infección frecuentemente excede el 2% (5,6). En países industrializados, el riesgo es más irregular y depende de las actividades del individuo y de la exposición pasada o actual a personas con alto riesgo para la enfermedad (Tabla 1). Desde 1987 a 1991, el número de casos de TB entre niños por debajo de los 5 años de edad en los Estados Unidos aumentó el 49% de 674 a 1006 casos (8). Aunque los casos entre niños representan un porcentaje pequeño de los totales de TB, los niños infectados son un reservorio de los cuales provendrán muchos casos de adultos. El riesgo

de infección por *Mycobacterium tuberculosis* entre niños depende primariamente del nivel de riesgo de desarrollar una infección por TB por adultos en su ambiente inmediato, especialmente su hogar. Debido a que la mayoría de las pruebas diagnósticas actuales para la infección y enfermedad por TB tiene baja especificidad y por lo tanto bajos valores predictivos positivos, la investigación epidemiológica continúa siendo importante en establecer el diagnóstico de TB en niños. En países industrializados, los clínicos y los profesionales de la salud pública en los servicios de TB deben preguntar siempre: ¿Ha estado el niño expuesto a un adulto con TB pulmonar infecciosa?

Historia Natural la TB en Niños

La historia natural de la TB en niños sigue una continuidad; sin embargo, es útil considerar tres etapas básicas: exposición, infección, y enfermedad (1). La exposición implica que el niño ha tenido contacto considerable y reciente con un adulto o adolescente de quien se ha sospechado o confirmado una TB pulmonar contagiosa (caso fuente). Los niños expuestos se identifican comúnmente durante el seguimiento en investigaciones de personas con sospecha de TB pulmonar por los trabajadores de salud pública (9); la prueba de tuberculina en piel (TST) es no reactiva en niños, los resultados de la radiografía de tórax son normales, y el niño está libre de los síntomas o signos físicos de TB. Algunos niños

Dirección para correspondencia:

Jeffrey R. Starke, Texas Children's Hospital, MC 3-2371, 1102 Bates Street, Houston, TX 77030, USA; fax 713-770-4347; e-mail jstarke@msmailpo2.is5.tch.tmc.edu

Tabla 1. Personas con alto riesgo de infección de *Mycobacterium tuberculosis* en países industrializados.

Personas probables a exponerse o que llegaron a infectarse con *M. tuberculosis*

- *El contacto estrecho con una persona con tuberculosis (TB) infecciosa
- *Las personas nacidas en el extranjero en áreas de alta incidencia (p. ej., Asia, Africa, América Latina)
- *La edad
- *Los residentes en instalaciones de cuidados prolongados (p. ej., instalaciones correccionales y hogares enfermerías)
- *Las Personas que se inyectan drogas
- *Otros grupos identificados localmente como que han incrementado la prevalencia de la TB (p. ej., trabajadores migratorios de granjas o personas sin hogar)
- *Las personas que pueden tener exposición ocupacional a la TB

Personas en alto riesgo de desarrollar enfermedad TB una vez infectadas

- *Personas infectadas recientemente con *M. tuberculosis* (dentro de los 2 años anteriores)
- *Personas infectadas con HIV
- *Personas con condiciones de inmunosupresión o uso de medicación
- *Personas con una historia de tratamiento inadecuado de TB
- *Niños

expuestos están infectados con *M. tuberculosis*. Los clínicos no pueden saber inmediatamente cuáles niños expuestos están infectados porque el desarrollo de hipersensibilidad tipo retardada a la tuberculina puede tomar hasta tres meses. Desafortunadamente, en niños por debajo de los 5 años de edad, la TB severa -especialmente enfermedad meníngea y diseminada- puede ocurrir en menos de tres meses, antes que la TST sea reactiva (10). Los niños jóvenes en etapa de exposición deberían recibir quimioterapia, comúnmente isoniazida, hasta que la infección sea excluida.

La infección TB es primero señalizada por una TST Mantoux reactiva. En esta etapa, no hay signos o síntomas, y los resultados de la radiografía de tórax son o normales o sólo muestran lesiones fibróticas o calcificaciones en el parénquima pulmonar o nódulos linfáticos regionales. En países en desarrollo, la infección TB se descubre rara vez y casi nunca es tratada. En la mayoría de los países industrializados, los niños con un TST positivo reciben isoniazida por 6 a 12 meses.

La enfermedad TB ocurre cuando aparecen signos y síntomas o manifestaciones radiográficas ocasionadas por *M. tuberculosis*. Las anomalías radiográficas y las manifestaciones clínicas en niños infectados probablemente están influidas por la reacción inflamatoria del hospedador más que por el número de organismos. Los estudios muestran que en el 40 al 50% de los infantes con infección TB sin tratar la enfermedad desarrolla en 1 a 2 años (11). El riesgo disminuye al 15% entre niños mayores. En el 25% a 35% de niños la TB es extrapulmonar y es más difícil de confirmar bacteriológicamente.

En adultos, la distinción entre infección y

enfermedad TB se aclara comúnmente porque la mayoría de la enfermedad es ocasionada por reactivación de organismos después de años de infección latente. La enfermedad en adultos es acompañada comúnmente por síntomas y los pacientes frecuentemente son infecciosos. En niños, en quienes más frecuentemente ocurre la enfermedad primaria, el intervalo entre la infección y la enfermedad puede ser de varios meses a varios años, y las anomalías radiográficas frecuentemente no están acompañadas por síntomas; además, estos niños rara vez son infecciosos. La razón más importante para separar la infección de la enfermedad en niños es que la percepción afecta el enfoque del tratamiento: la infección se trata generalmente con una sola droga anti-TB, considerando la enfermedad activa se trata con dos o más drogas. El razonamiento para la diferencia en el tratamiento es que la probabilidad de emergencia de resistencia a una droga aumenta como aumenta la población bacilar (3). Esta distinción es algo artificial en niños ya que la infección y la enfermedad primaria son partes de un fenómeno continuo. Debido a que las medicaciones anti-TB son bien toleradas por niños y son relativamente baratas en países industrializados, el paradigma usual de infección y enfermedad fomenta un sobretamiento más bien que el subtratamiento. La linfadenopatía asintomática y los leves cambios del parénquima pulmonar son marcados y tratados como enfermedad.

Cuando se evalúan nuevas pruebas diagnósticas las diferencias básicas entre la patofisiología de la TB en adultos y niños deberían considerarse. Entre niños con infección TB reciente, la multiplicación activa de las

micobacterias ocurren con o sin la presencia de anomalías radiográficas o síntomas clínicos. Por ejemplo, los cultivos de aspirado gástrico brindan *M. tuberculosis* de una proporción pequeña de niños recientemente infectados con radiografías de tórax normales. Uno puede anticipar que la mayoría de las pruebas diagnósticas diseñadas para detectar *M. tuberculosis* en adultos con enfermedad TB serán positivas en alguna proporción de niños que tienen lo que es comúnmente llamado infección TB. Esto tomará una cuidadosa consideración e investigación para determinar si y como los resultados de estas nuevas pruebas deberían influir en las definiciones y el tratamiento de la infección y enfermedad TB en niños.

Métodos Diagnósticos Establecidos

Prueba tuberculínica en Piel (TST)

La TST Mantoux, que usa cinco unidades tuberculínicas de derivado proteico purificado, es el método estándar para detectar la infección por *M. tuberculosis*. La reacción se mide como milímetros de induración después de 48 a 72 horas. Ya que la TST es la única manera para determinar la infección asintomática por *M. tuberculosis*, la tasa de falsos-negativos no puede calcularse. Una TST negativa no descarta la enfermedad TB en un niño. Aproximadamente un 10% de los niños normales con cultivo positivo de TB no reaccionan inicialmente a la tuberculina (12,13). La mayoría de estos niños tienen pruebas reactivas en piel durante el tratamiento, lo que sugiere que la enfermedad TB contribuye a la inmunosupresión. En la mayoría de los casos, la anergia ocurre a todos los antígenos, pero en algunos casos, las reacciones a la tuberculina son negativas pero las reacciones a otros antígenos permanecen positivos (13). La tasa de TST falsos negativos es más alta en aquellos que han sido analizados corto tiempo después de haberse infectado con TB severa; en niños con enfermedades debilitantes o inmunosupresivas, desnutrición o ciertas infecciones bacterianas o virales; en infantes y si es usada una técnica pobre (1, 14). La tasa de TST falsos-negativos en niños con TB que están infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) es desconocido, pero es seguramente mayor que el 10%.

Las reacciones falsas-positivas a TST se atribuyen frecuentemente a la infección asintomática por micobacterias ambientales no tuberculosas (NTM). La vacunación con *M. bovis* puede ocasionar reactividad transitoria a un TST subsiguiente, pero la asociación es más débil que la usualmente reconocida. Más del 80 al 90% en varios estudios -niños que recibieron BCG- como infantes tienen una TST no reactivo a los 5 años de edad (15-17). Entre los adolescentes o niños mayores que reciben BCG, la mayoría desarro-

llan una prueba reactiva en piel inicialmente; sin embargo, por 10 a 15 años post vacunación, el 80 al 90% han perdido la reactividad tuberculínica (18,19). La reactividad a la prueba dérmica puede impulsarse, probablemente por estimulación antigénica, por pruebas consecutivas en muchos niños y adultos que recibieron BCG (20). Factores diversos determinan el tamaño de la reacción de TST después de recibir BCG (1). Muchos receptores de BCG tienen un TST reactivo debido a que se infectan con *M. tuberculosis* y están en riesgo de enfermedad, especialmente si han tenido contacto reciente con un paciente TB infeccioso (18). En general, la reacción TST debería interpretarse de la misma manera para personas que han recibido BCG (20) y para personas no vacunadas.

La sensibilidad y especificidad relativamente baja de TST hace la prueba muy útil para personas en riesgo alto de infección o enfermedad para TB pero indeseable para el uso en personas en riesgo bajo (21,22). Los valores predictivos de TST pueden ser mejorados por variación del tamaño de induración considerado positivo según factores de riesgo epidemiológicos para la infección (Tabla 2). Sin embargo, la mayoría de las reacciones de 15 mm en niños en riesgo bajo son resultados falsos positivos, y la prueba en personas de riesgo bajo debería desalentarse. Aunque el esquema de la Tabla 2 es científicamente y matemáticamente valedero, presume que los clínicos y la familia están dispuestas y son capaces de desarrollar una historia precisa de los factores de riesgo para TB para niños y adultos en sus ambientes

Signos Clínicos y Síntomas

Dos escenarios conducen al clínico a sospechar que un niño tiene enfermedad por TB. El primero ocurre cuando la TB es considerada durante el diagnóstico diferencial en un niño enfermo. Este es un escenario común en el mundo en desarrollo pero es menos común en países desarrollados. Es más probable que los niños sean sintomáticos que los niños mayores con TB pulmonar. Los síntomas más comunes son tos, fiebre y sibilancia, y falta de aumento de peso (13). Los signos clínicos son sorprendentemente magros, pero los rales y sibilancia en el campo de pulmón afectado. Los signos y síntomas de la TB extrapulmonar son referibles al órgano involucrado. La sensibilidad y especificidad de los signos y los síntomas son depresión extrema y puede conducir tanto al sobrediagnóstico como al subdiagnóstico cuando las radiografías y otras pruebas no están disponibles.

El segundo escenario ocurre al evaluar un niño que ha estado en contacto importante con un adulto sospechoso o confirmado con TB. Comúnmente el TST se aplica primero y es reactivo. Una radiografía de tórax subsiguiente o el exa-

Tabla 2. Tamaño del Cut-off del área reactiva para una reacción tuberculina Mantoux positiva

≥ 5 mm	≥ 10 mm	≥ 15 mm
Personas que han tenido contacto con personas infectadas	Personas nacida en el extranjero en países con alta prevalencia	sin factores de riesgo
Personas con una radiografía de tórax anormal	Residentes de prisiones hospitales, instituciones	
Infectados de HIV y otras personas inmunocomprometidas	Personas que se inyectan drogas	
	Personas con otros factores de riesgo	
	Trabajadores de la salud	
	Población de alto riesgo identificada localmente	
	Niños en contacto con adulto con alto riesgo	
	Infantes	

men físico conduce al descubrimiento de una enfermedad inicial. El niño está comúnmente relativamente asintomático. En los Estados Unidos, cerca del 50% de los casos de TB en la niñez se descubren en esta manera (13).

Estudios radiológicos

La evidencia de TB pulmonar en las radiografía de tórax varía (23,24), pero comúnmente las radiografías muestran una ampliación hiliar, mediastinal o de los nódulos linfáticos pulmonares y cambios en el parénquima pulmonar (la Figura 1 no puede visualizarse en el formato ASCII). La mayoría de las anomalías radiográficas son ocasionadas por una combinación de enfermedad pulmonar y cambios mecánicos inducidos por la obstrucción de vía aérea completa o parcial que resulta del agrandamiento de los nódulos intratorácicos. Los hallazgos más comunes son la hiperinsuflación fragmentaria, luego atelectasias, consolidación alveolar, intersticio denso, efusión pleural y, rara vez, una masa focal. La cavitación es rara en niños jóvenes pero es más común en adolescentes, quienes pueden desarrollar reactivación de la enfermedad parecido a lo que se vio en adultos.

El desarrollo de técnicas radiográficas, tales como tomografía computadas de scanning (CT), ilustra algunos de los puntos que aparecen cuando llegan a estar disponibles nuevas y más sensibles pruebas diagnósticas (24). Un scanning CT puede mostrar nódulos linfáticos mediastinales o hiliares agrandados o prominentes en algunos niños con infección TB reciente y con una radiografía de tórax normal (25). En la

ausencia de un scanning CT, la etapa de enfermedad del niño se llamaría de infección TB, y se usaría una terapia de droga única. Muchos estudios, involucrando miles de niños han mostrado a este tratamiento como exitoso. Sin embargo, cuando el scanning CT muestra una adenopatía leve, el clínico puede considerar este hallazgo indicador de enfermedad TB y tratar con varias drogas, aunque esto probablemente no es necesario en ausencia de droga resistencia. Estos hallazgos refuerzan la idea que la TB pediátrica es una continuidad y la distinción entre infección y enfermedad es algo artificial. No hay un rol actual para el scanning CT en la evaluación de la infección TB del niño asintomático con una radiografía de tórax normal. Este scanning puede ser útil en casos selectos para demostrar enfermedad endobronquial, invasión pericárdica, cavitación temprana y bronquiectasia resultado de una TB pulmonar cuando la radiografía tórax es anormal pero el proceso patológico no está aclarado.

Detección y Aislamiento de Micobacterias

A pesar de los adelantos recientes, el diagnóstico micobacteriológico temprano de la TB todavía confía primariamente en el examen de extendidos coloreados con coloración ácido resistente de muestras clínicas. Es el más fácil, más barato, y más rápido procedimiento para obtener información preliminar. Sin embargo, niños por debajo de los 12 años de edad con TB pulmonar rara vez producen esputos y son comúnmente incapaces de esputar voluntariamente.

Cuando los muestreos de esputos no pueden obtenerse, los muestreos de aspirado gástrico se usan para la detección y el aislamiento de *M. tuberculosis*. Si bien un bacilo ácido-resistente (BAAR) de esputo es positiva en hasta en el 75% de los adultos con TB pulmonar, menos del 20% de los niños con TB tiene un BAAR positivo de esputo o aspirado gástrico (26,27). La más reciente tinción con fluorocromos, tales como la auramina y rodamina, son superiores a los clásicos colorantes carbolfucsínicos (28). Las tasas de BAAR positivo en tejidos y fluidos corporales en niños con TB extrapulmonar también son bajas y resultados falsos-positivos ocasionados por enfermedad NTM son comunes, especialmente en los nódulos linfáticos cervicales.

Para la mayoría de los niños con TB pulmonar, la confirmación por cultivo no es necesaria. El diagnóstico es realizado en base a un TST positivo, hallazgos clínicos y radiográficos sugestivos de TB, e historia de contacto con un caso fuente adulto. Los resultados a la prueba de droga-susceptibilidad del caso fuente aislado puede usarse para diseñar el tratamiento óptimo para el niño. Sin embargo, los cultivos deberían obtenerse del niño si el paciente fuente es desconocido o tiene un organismo droga resistente y si el niño está inmunocomprometido o tiene TB extrapulmonar.

La mejor muestra para el cultivo de niños con sospecha de TB pulmonar es el aspirado gástrico obtenido a la mañana temprana en el hospital mediante el uso de una sonda nasogástrica antes que el niño se levante y el peristaltismo vacíe el estómago de las secreciones respiratorias tragadas durante la noche (29,30). El aspirado gástrico de tres mañanas consecutivas brinda sólo un 30 a 50 % de los casos de *M. tuberculosis*, aunque el rendimiento de infantes llega al 70% (14). El rendimiento de los cultivos de otros tejidos o fluidos corporales de niños con TB extrapulmonar es usualmente menor al 50% (13). El aspirado gástrico es inconveniente, caro e incómodo. El rendimiento del cultivo al azar, de aspirados gástricos de pacientes externos, no ha sido determinado recientemente. Por lo tanto, este procedimiento no puede recomendarse pero debería estudiarse.

Broncoscopía

El rol de la broncoscopía en la evaluación de niños para TB es discutible. El rendimiento del cultivo es más bajo a partir de muestras broncoscópicas que de aspirados gástricos obtenidos adecuadamente (29,31). La mayoría de los niños no necesitan broncoscopía con fibra óptica flexible, pero el procedimiento puede ser útil en diagnosticar TB endobronquial y excluir otras causas de anormalidad pulmonar, particularmente en niños inmunocomprometidos, tal como infección por HIV en quienes otras infecciones oportunistas pueden coexistir con o mimetizar a la TB. En un estudio reciente de 36 niños con TB pulmonar, la broncoscopía mostró que estaba involucrado endobronquialmente el 42%; la mayoría (63%) de estos niños no tuvieron ninguna evidencia clínica o radiográfica de TB endobronquial (31). Esta técnica puede usarse para determinar si un niño podría beneficiarse de terapia corticosteroide, pero las directivas para tomar esta decisión no ha sido establecidas.

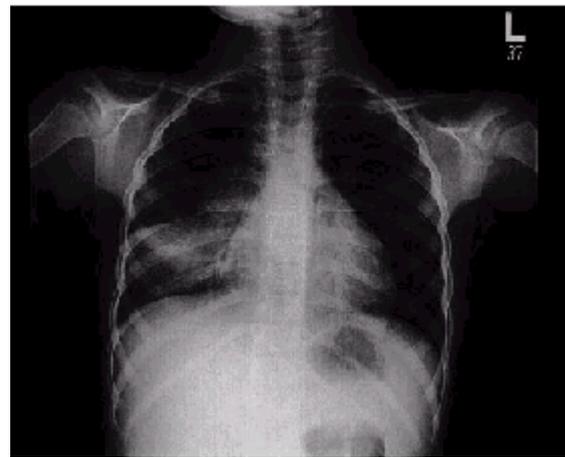


Figura 1. Radiografía de tórax de una niña con tuberculosis pulmonar. Note la significativa adenopatía hiliar en asociación con atelectasia, la lesión también llamada colapso-consolidación.

Sistema de Marcando Clínico

La TB es un problema enorme en países en desarrollo, donde ocurren cerca del 95% de los casos (6). El costo, las dificultades técnicas y la carencia de recursos hace al diagnóstico de la TB en niños muy difícil en estos países. Diversos sistemas de registros clínicos han sido propuestos en base a pruebas e información disponible (32,33) (Tabla 3). Aunque útil, muchos de estos sistemas tienen baja sensibilidad y especificidad. Sin embargo, aún en países industrializados, la tríada de una prueba de tuberculina en piel positiva, una radiografía anormal, y una historia de exposición a un adulto con TB permanece como el método más efectivo para diagnóstico de TB en niños.

Nuevas Técnicas Diagnósticas Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

El diagnóstico por PCR es una técnica de ampliación de ADN que usa secuencias específicas de ADN como marcadores de microorganismos (34). En la teoría, esta técnica puede detectar un sólo organismo en una muestra tal como esputo, aspirado gástrico, fluido pleural, fluido cerebroespinal o sangre. Las publicaciones recientes muestran que varias técnicas de PCR, la mayoría usando el elemento de inserción IS6110 micobacteriano como el marcador de ADN para

Tabla 3. Conjunto de criterios para el diagnóstico de la tuberculosis (TB) pulmonar en niños cuando el cultivo no está disponible.

-
- A. Tinción ácido resistente positiva de esputo o aspirado gástrico
o
B. Dos o más de lo siguiente;
- Historia de contacto con un adulto tuberculoso
 - Tos de duración de más de 2 semanas
 - Una prueba reactiva a la tuberculina dérmica
 - ≥ 10 mm en niños sin vacunación previa con BCG
 - ≥ 15 mm en niños con vacunación previa con BCG
 - Hallazgos radiográficos compatibles con TB
 - Respuesta a la terapia anti-TB (incremento del peso corporal en 10% luego de 2 meses, disminución de los síntomas)
-

Fuente: ref. 33.

organismos del complejo *M. tuberculosis*, tienen una sensibilidad y especificidad mayor del 90% en detectar TB pulmonar en adultos (35,36). Sin embargo, estas pruebas no son realizadas correctamente en todos laboratorios clínicos (36) y pueden ofrecer pocas ventajas sobre el examen microscópico de alta calidad de esputo (34). El costo involucrado y la necesidad de un equipo sofisticado y técnica escrupulosa para evitar la contaminación cruzada de especímenes excluye el uso de la PCR como técnica en muchos países en desarrollo. La PCR puede tener un papel especial en el diagnóstico de la TB extrapulmonar y TB pulmonar de esputo en niños ya que los extendidos son comúnmente irrelevantes en este caso.

El uso de PCR para detectar *M. tuberculosis* en niños no ha sido evaluado ampliamente. Pierre et al. (37) usaron un PCR basado en IS6110 para detectar *M. tuberculosis* en muestreos de aspirado gástrico de 22 niños con TB pulmonar. Encontraron que 15 (25%) de 59 muestras fueron positivas; sin embargo, analizando múltiples muestras o probando las muestras por lo menos dos veces mejoró su sensibilidad. Cuando tres muestreos del mismo paciente fue realizado dos veces cada uno, dos o más resultados positivos fueron obtenidos en 9 de 15 niños con TB, y ninguno de 17 controles. Sin embargo, 2 de 65 muestras únicas de controles fueron positivas por PCR. Usando un ensayo de PCR basado en IS6110, Starke et al. (38) analizaron aspirados gástricos de 35 niños hospitalizados con TB pulmonar y 30 controles para detectar *M. tuberculosis*. Cuando fue comparado con el diagnóstico clínico, la PCR tuvo una sensibilidad del 40% y una especificidad del 80%. Seis controles tuvieron resultados falsos positivos en PCR; uno tuvo una infección TB reciente, dos tuvieron enfermedad por NTM y tres tuvieron condiciones no relacionadas con infección micobacteriana. Delacourt et al. (39) estudiaron 199 especímenes de 68 niños con sospecha de TB. Un PCR basado en

IS6110 identificó al *M. tuberculosis* en muestreos clínicos en el 83% de niños con enfermedad comparado al bajo rendimiento de extendidos BAAR positivos (21%) y cultivos positivos (42%) (39). La prueba de PCR identificó al 70% de los niños con TB clínica pulmonar pero sin ninguna otra evidencia microbiológica de la infección. Sin embargo, 39% de los niños con infección pero sin enfermedad radiográfica o clínica también tuvieron resultados por PCR positivos. Estos resultados nuevamente demuestran la arbitrariedad de la distinción entre infección y enfermedad TB en niños.

Parece que la PCR puede tener un lugar útil pero limitado en la evaluación de TB en niños. Un resultado negativo por PCR nunca elimina a la TB como una posibilidad diagnóstica, y un resultado positivo no lo confirma. El uso más importante de la PCR estará en evaluar a niños con enfermedad pulmonar importante, cuando el diagnóstico no sea establecido fácilmente por los terrenos clínicos o epidemiológicos. La PCR puede ser particularmente útil en evaluar niños inmunocomprometidos con enfermedad pulmonar, aunque faltan informes publicados del desempeño de la PCR en tales niños. La PCR puede ayudar también a establecer el diagnóstico de la TB extrapulmonar, aunque sólo se han publicado informes de casos raros. Sin embargo, el desempeño por la PCR en aspirados gástricos no es una prueba útil para distinguir entre infección y enfermedad TB y no debe usarse en niños con radiografías de tórax normales.

Serología y Detección de Antígenos

A pesar de docenas de estudios publicados en las pasadas décadas, la serología ha encontrado poco lugar en el diagnóstico de rutina de la TB en adultos o niños. Varios estudios recientes han usado el enzoinmunoensayo (ELISA) para detectar anticuerpos a diversos antígenos purificados o complejos de *M. tuberculo-*

sis en niños. Rosen (40) usó sonicados micobacterianos en un ELISA sobre muestras de 31 niños con TB clínica y encontró una sensibilidad del 26% y una especificidad del 40%. Este ELISA fue influido por la vacunación reciente con BCG en niños debajo de los 5 años de edad. Barrera et al. (41) usaron un ELISA que detecta anticuerpos al derivado proteico purificado y encontró una sensibilidad del 51% para los casos de TB pulmonar con cultivo positivo en niños, pero la sensibilidad fue sólo del 28% para los casos clínicos. Hussey et al. (42) usaron una suspensión autoclavada de *M. tuberculosis* para detectar anticuerpos en suero de 132 niños con TB pulmonar clínica; la prueba fue 62% sensible y 98% específica. La sensibilidad más alta se obtuvo entre pacientes con resultados de cultivo positivo (69%, n=35), TB miliar (100%, n=6), meningitis tuberculosa (80%, n=15) y efusión pleural (78%, n=16). No se observó correlación con los resultados de la prueba tuberculínica dérmica, vacunación BCG o condición nutritiva, mientras que considerando la duración de la terapia, aumento de la edad y la cronicidad de la infección la correlación fue positiva. Delacourt et al. (43) usaron un ELISA para detectar anticuerpos IgG e IgM dirigidos contra el antígeno A60 micobacteriano en niños con TB. En una especificidad elegida del 98%, la IgG se detectó en 68% de niños con enfermedad clínica cuando los resultados fueron altamente controlados para edad y vacunación anterior con BCG. La detección de IgM tuvo sólo una sensibilidad del 19%. Sin embargo, usando el mismo ELISA anti-A60 a una especificidad definida de 95%, Turner et al. (44) encontraron sensibilidad a la IgG mayor al 26% para TB pasada, 6% para TB primaria asintomática, 14% para TB asintomática y 9% para adenitis NTM. Ninguna prueba serodiagnóstica disponible para TB tiene sensibilidad especificidad o reproducibilidad adecuadas bajo condiciones clínicas diversas para ser consideradas útiles para diagnosticar la TB en niños.

La detección del antígeno Micobacteriano ha sido evaluada en muestreos clínicos de adultos, pero rara vez de niños (45,46). Dos ensayos recientes que detectan antígenos específicos de *M. tuberculosis* brindaron alta sensibilidad y especificidad en muestras clínicas diversas de adultos con TB (47,48). La medición del ácido tuberculosteárico, un ácido micólico micobacteriano, ha sido usado para detectar *M. tuberculosis* en especímenes clínicos (49). Brooks et al. (50) demostraron una sensibilidad del 95% y especificidad del 91% cuando el perfil cromatográfico de ácidos carboxílicos y la detección de ácido tuberculosteárico se combinaron y compararon con resultados del cultivo y hallazgos clínicos en adultos con TB pulmonar; sin embargo, estas técnicas requieren pericia técnica y

equipo avanzado, que no están disponibles donde la TB en niños es muy común. Su sensibilidad y especificidad en niños son desconocidas.

Implicaciones de la Infección por HIV y Droga Resistencia

El resurgimiento de la TB en el pasado decenio ha coincidido con la pandemia de HIV. Los niños infectados con HIV y los niños que están en contacto estrecho con cuidadores, que pueden estar infectados con HIV y *M. tuberculosis*, son de alto riesgo para desarrollar una infección TB cuando estén inmunocomprometidos.

Ninguna de las pruebas diagnósticas disponibles para la infección o la enfermedad TB en niños ha sido evaluada sistemáticamente en niños con infección de HIV y enfermedad TB pulmonar o su sospecha. En adultos con infección de HIV y TB, la sensibilidad de las pruebas diagnósticas que se basan en la respuesta inmune del hospedador, tal como la TST o la serología, es mucho menor que en pacientes TB no inmunocomprometidos. Es probable que la sensibilidad de los análisis también serán más bajos en niños infectados HIV con TB. Las pruebas que detectan directamente al *M. tuberculosis*, tal como la PCR o los ensayos de detección de antígeno, pueden ser particularmente importantes para niños infectados con HIV.

Los rendimientos de los cultivos de *M. tuberculosis* de niños con infección HIV y TB es desconocido pero parece ser similar a aquellos de niños no infectados con HIV. La evidencia diagnóstica más importante para detectar la TB en niños infectados con HIV es una historia de contacto con un adulto que tiene una TB infecciosa. Dado que la TB no ha sido aún diagnosticada en este adulto, una evaluación rápida y agresiva para TB en adultos que cuidan del niño es una parte crítica de evaluación del niño.

La prevalencia actual de la droga resistencia en aislamientos de *M. tuberculosis* en los Estados Unidos es del 8 al 14% (51, 52). La droga resistencia es muy común en pacientes que recibieron tratamiento, no responden a la terapia, no adhieren al tratamiento, viven en países en desarrollo, son inmunodeprimidos, son prisioneros, no tienen hogar, o son niños expuestos a adultos en riesgo incrementado para la droga resistencia. La droga resistencia en TB ha aumentado significativamente entre niños (52). A causa de los bajos rendimientos de los cultivos de niños con TB, los clínicos deben confiar frecuentemente en los resultados de susceptibilidad antimicrobiana para los aislamientos de *M. tuberculosis* obtenidos del caso adulto-fuente de quien presumiblemente se infectó el niño. Esto nuevamente enfatiza la necesidad crucial de identificar y evaluar el caso fuente para cada niño con TB. La identificación rápida de organismos droga

resistentes es necesario para el control de droga-resistencia en TB. Varios métodos nuevos, tal como la cromatografía líquida de alto rendimiento o la PCR y el análisis de secuencias de ADN, pueden ayudar en identificar y analizar la susceptibilidad antimicrobiana en unos pocos días del diagnóstico, pero estas técnicas permanecen experimentales.

Resumen

Las pruebas diagnósticas más sensibles y específicas recientemente desarrolladas no han encontrado un lugar en la evaluación de rutina de niños con sospecha de TB. Los criterios clínicos, particularmente los resultados de la prueba dérmica, los cambios radiográficos y exposición documentada a un adulto infeccioso permanecen como los métodos de diagnóstico estándares. En países industrializados, la entidad local de salud pública es un asociado crucial al clínico en establecer el diagnóstico en el niño y determinar si la droga resistencia está presente. Como nuevas pruebas diagnósticas se desarrollan, éstas deben evaluarse contra criterios clínicos. Las diferencias básicas en patofisiología de la TB en adultos y niños deben considerarse antes que nuevas pruebas sean aplicadas en pediatría. Será crucial que sean estudiadas las nuevas técnicas en niños y no simplemente extrapolar resultados de adultos con TB.

El Dr. Kan es fellow posgraduado en enfermedades infecciosas pediátricas en el Baylor College of Medicine, Houston, Texas. El Dr. Starke es profesor asociado en el Baylor College of Medicine y actual presidente del Comité Consultivo del CDC para la Eliminación de la Tuberculosis.

Referencias

1. Starke JR, Correa AG. Management of mycobacterial infection and disease in children. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:455-70.
2. Styblo K, Rouillon A. Tuberculosis in developing countries: burden, intervention and cost. *Bull Int Union Against Tuberc Lung Dis* 1990;65:6-24.
3. Starke JR, Jacobs R, Jereb J. Resurgence of tuberculosis in children. *J Pediatr* 1992;120:839-55.
4. Cantwell M, Snider D Jr, Cauthen G, Onorato I. Epidemiology of tuberculosis in the United States, 1985 through 1992. *JAMA* 1994;272:535-9.
5. Kochi A. The global tuberculosis situation and the new control strategy of the World Health Organization. *Tuber Lung Dis* 1991;72:1-6.
6. Raviglione MC, Snider DE, Kochi A. Global epidemiology of tuberculosis. Morbidity and mortality of a worldwide epidemic. *JAMA* 1995;273:220-6.
7. Dolin P, Raviglione M, Kochi A. Global tuberculosis incidence and mortality during 1990-2000. *Bull World Health Organ* 1994;72:213-20.
8. Barnes PF, Borrows, SA. Tuberculosis in the 1990s. *Ann Intern Med* 1993;119:400-10.
9. Hsu KHK. Contact investigation: a practical approach to tuberculosis eradication. *Am J Public Health* 1963;53:1761-9.
10. Nolan RJ Jr. Childhood tuberculosis in North Carolina: a study of the opportunities for intervention in the transmission of tuberculosis to children. *Am J Public Health* 1986;76:26-30.

11. Brailey ME. Tuberculosis in white and negro children. II. The epidemiologic aspects of the Harriet Lane study. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1958.
12. Steiner P, Rao M, Victoria MS, et al. Persistently negative tuberculin reactions: their presence among children culture positive for M. tuberculosis. *Am J Dis Child* 1980;134:747-50.
13. Starke JR, Taylor-Watts KT. Tuberculosis in the pediatric population of Houston, Texas. *Pediatrics* 1989;84:28-35.
14. Vallejo J, Ong LT, Starke JR. Clinical features, diagnosis and treatment of tuberculosis in infants. *Pediatrics* 1994;94:1-7.
15. Lifschitz M. The value of the tuberculin skin test as a screening test for tuberculosis among BCG-vaccinated children. *Pediatrics* 1965;36:624-7.
16. Landi S, Ashley MJ, Grzybowski S. Tuberculin sensitivity following the intradermal and puncture methods of BCG vaccination. *Can Med Assoc J* 1967;97:222-5.
17. Joncas JH, Robitaille R, Gauthier T. Interpretation of the PPD skin test in BCG-vaccinated children. *Can Med Assoc J* 1975;113:127-8.
18. Johnson H, Lee B, Kelly E, McDonnell T. Tuberculin sensitivity and the BCG scar in tuberculosis contacts. *Tuber Lung Dis* 1995;35:113-7.
19. Menzies R, Vissandjee B. Effect of bacille Calmette-Guerin vaccination on tuberculin reactivity. *Am Rev Respir Dis* 1992;141:621-5.
20. Sepulveda RL, Burr C, Ferrer X, Sorensen RU. Booster effect of tuberculin testing in healthy 6-year-old school children vaccinated with bacille Calmette-Guerin at birth in Santiago, Chile. *Pediatr Infect Dis J* 1988;7:578-82.
21. American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:725-35.
22. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Screening for tuberculosis in infants and children. *Pediatrics* 1994;93:151-4.
23. Schaaf HS, Beyers N, Gie RP, et al. Respiratory tuberculosis in childhood: the diagnostic value of clinical features and special investigations. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:189-94.
24. Parisi MT, Jensen MC, Wood BP. Pictorial review of the usual and unusual roentgen manifestations of childhood tuberculosis. *Clin Imag* 1994;18:149-54.
25. Delacourt C, Mani TM, Bonnerot V, et al. Computed tomography with normal chest radiograph in tuberculous infection. *Arch Dis Child* 1993;69:430-2.
26. Strumpf IJ, Tsang AY, Syre JW. Reevaluation of sputum staining for the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1979;119:599-602.
27. Lipsky BA, Bates J, Tenover FC, Florde JJ. Factors affecting the clinical value of microscopy for acid-fast bacilli. *Rev Infect Dis* 1984;6:214-22.
28. Kent PT, Kubica GP. Public health mycobacteriology a guide for the level III laboratory. Atlanta, GA; Centers for Disease Control, 1985.
29. Abadco DL, Steiner P. Gastric lavage is better than bronchioalveolar lavage for isolation of Mycobacterium tuberculosis in childhood tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:735-8.
30. Carr DT, Karlson AG, Stillwell AA. A comparison of cultures of induced sputum and gastric washings in the diagnosis of tuberculosis. *Mayo Clinic Proc* 1967;42:23-5.
31. Chan S, Abadco DL, Steiner P. Role of flexible fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of childhood endobronchial tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:506-9.
32. Glidey Y, Hable D. Tuberculosis in childhood: an analysis of 412 cases. *Ethiop Med J* 1983;21:161-7.
33. Migliori AB, Borghesi A, Rossanigo P et al. Proposal for an improved score method for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in childhood in developing countries. *Tuber Lung Dis* 1992;73:145-9.
34. Schluger NW, Rom WN. Current approaches to the diagnosis of active pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:264-7.
35. Eisenach KD, Sifford MD, Cane MD, Bates JH, Crawford JT. Detection of Mycobacterium tuberculosis in sputum samples using a polymerase chain reaction. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:1160-3.

36. Noordhock A, Kolk A, Bjune G, et al. Sensitivity and specificity of polymerase chain reaction for detection of Mycobacterium tuberculosis: a blind comparison study among seven laboratories. *J Clin Microbiol* 1994;32:277-84.
37. Pierre C, Oliver C, Lecossier D, Boussougant Y, Yemi P, Hance AJ. Diagnosis of primary tuberculosis in children by amplification and detection of mycobacterial DNA. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:420-4.
38. Starke JR, Ong LT, Eisenach KD, et al. Detection of M. tuberculosis in gastric aspirate samples from children using polymerase chain reaction. *Am Rev Respir Dis* 1993;147(Suppl):A801.
39. Delacourt C, Poveda J-D, Churean C, et al. Use of polymerase chain reaction for improved diagnosis of tuberculosis in children. *J Pediatr* 1995;126:703-9.
40. Rosen EU. The diagnostic value of an enzyme-linked immunosorbent assay using adsorbed mycobacterial sonicates in children. *Tubercle* 1990;71:127-30.
41. Barrera L, Miceli I, Ritacco V, et al. Detection of circulating antibodies to purified protein derivative by enzyme-linked immunosorbent assay: its potential for the rapid diagnosis of tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8:763-7.
42. Hussey G, Kibel M, Dempster W. The serodiagnosis of tuberculosis in children: an evaluation of an ELISA test using IgG antibodies to M. tuberculosis, strain H37RV. *Ann Trop Paediatr* 1991;11:113-8.
43. Delacourt C, Gobin J, Gaillard J-L, de Blic J, Veran M, Scheinmann P. Value of ELISA using antigen 60 for the diagnosis of tuberculosis in children. *Chest* 1993;104:393-8.
44. Turneer M, Nerom EV, Nyabenda J, Waelbroeck A, Duvivier A, Toppet M. Determination of humoral immunoglobulins M and G directed against mycobacterial antigen 60 failed to diagnose primary tuberculosis and mycobacterial adenitis in children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1508-12.
45. Sada E, Ruiz-Palacios AM, Lopez-Vidal Y, et al. Detection of mycobacterial antigens in cerebrospinal fluid of patients with tuberculous meningitis by enzyme-linked immunosorbent assay. *Lancet* 1983;2:651-2.
46. Radhakrishnan VV, Sehgal S, Mathai A. Correlation between culture of Mycobacterium tuberculosis and detection of mycobacterial antigens in cerebrospinal fluid of patients with tuberculous meningitis. *J Med Microbiol* 1990;35:223-6.
47. Wadee AA, Boling L, Reddy SG. Antigen capture assay for detection of a 43-kilodalton Mycobacterium tuberculosis antigen. *J Clin Microbiol* 1990;28:2786-91.
48. Sada E, Aguilar D, Torres M, et al. Detection of lipoarabinomannan as a diagnostic test for tuberculosis. *J Clin Microbiol* 1992;30:2415-18.
49. Brooks JB, Daneshvar MI, Fast DM, et al. Selective procedures for detecting femtomole quantities of tuberculostearic acid in serum and cerebrospinal fluid by frequency-pulsed electron-capture gas-liquid chromatograph. *J Clin Microbiol* 1987;25:1201-6.
50. Brooks JB, Daneshvar MI, Harberger RL, et al. Rapid diagnosis of tuberculous meningitis by frequency-pulsed electron-capture gas-liquid chromatography detection of carboxylic acids in cerebrospinal fluid. *J Clin Microbiol* 1990;28:989-97.
51. Centers for Disease Control and Prevention. National action plan to combat multidrug-resistant tuberculosis. *MMWR* 1992;41:5-50.
52. Bloch AB, Cauthen GM, Onorato IM, et al. Nationwide survey of drug-resistant tuberculosis in the United States. *JAMA* 1994;271:665-71.

Puntos de Gestión de Datos para Enfermedades Emergentes y Nuevas Herramientas de Vigilancia y Datos de Laboratorio

Stanley M. Martin, M.S., Nancy H. Bean, Ph.D.

Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA Data Management Issues for Emerging Diseases

Desde 1976, cuando la enfermedad de los Legionarios afectó a los concurrentes a la Convención Estadounidense de Legionarios en Filadelfia (1), la extensión en salud pública se ha expandido. Durante la investigación del brote de 1976, la atención pública se centró en las noticias del número creciente de casos y muertes así como también a las especulaciones sobre las causas de las enfermedades y su prevención. Después del brote, los funcionarios de salud públicos lidiaron con grandes volúmenes de información, incluyendo datos clínicos, resultados de encuestas epidemiológicas, y registros de muestras recolectadas de pacientes y del ambiente. Esta información fue manejada en computadoras centrales.

En 1980, un grupo de casos de una enfermedad no reconocida, primariamente afectando a mujeres jóvenes, creó una situación de gestión de datos parecido a la que circundó al brote de la enfermedad de los Legionarios. Una investigación epidemiológica mayor, que incluyó el examen de una multitud de especímenes de laboratorio y volúmenes de datos analizados, fue emprendida por un gran equipo de funcionarios de salud pública federales, estatales, y locales, así como también de numerosas instituciones académicas e industrias privadas. Los problemas del establecimiento de bases de datos y la implementación de un sistema de gestión de datos para el síndrome de shock tóxico (2) fueron esencialmente los mismos que los problemas de gestión de datos de la enfermedad de los Legionarios, excepto que la tecnología de las computadoras se había adelantado ligeramente en las oficinas salud pública.

Durante la primavera de 1993, un grupo de casos de otra enfermedad desconocida, eventualmente atribuida a hantavirus (3), ocurrió en el sudoeste de los Estados Unidos. La reacción a esta enfermedad desconocida por los funcionarios de salud públicos reflejaron un hecho sorprendente: si bien los métodos de laboratorio y epidemiológicos para disminuir el brote estaban en su lugar, una estrategia de gestión de datos uniforme no se había establecido. Las bases de datos múltiples propósitos construidas *ad hoc* por los investigadores del brote comenzaron a empantanarse en la investigación. Los casos se

registraron en bases de datos múltiples que no reconocieron informes de casos duplicados. Las actualizaciones de los datos de los casos se hicieron en algunos, pero no todas las bases de datos. Los datos de laboratorio sobre muestras de pacientes no fueron vinculados a otros datos clínicos y epidemiológicos sobre un paciente. Ninguna base de datos estuvo disponible con datos bien-editados, y completos acerca de todos los casos. Paralelamente, los esfuerzos fragmentados de manejo de datos involucrados en por lo menos 15 lugares, no fueron coordinados por ningún mecanismo para integrarlo en un sistema.

Introducir un solo sistema para la gestión de datos en el medio del brote de hantavirus involucró más de los puntos de gestión de datos sumados en los brotes iniciales. Previamente, la tecnología de la computadora fue considerada como una solución que, aunque algo engorrosa, permitió a los funcionarios moverse desde la gestión de datos manual a la gestión electrónica. Sin embargo, durante el brote de hantavirus, la tecnología de la computadora llegó a ser parte del problema; lo inicialmente previsto como una buena gestión de datos, pudo haber frustrado algunos de los esfuerzos de laboratorios y epidemiológicos para controlar el brote. Los datos esencialmente fueron cerrados en bases de datos diversas y no podrían ser analizados adecuadamente o combinados con datos en otras bases de datos. En algunos casos, esta circunstancia peculiar causó que los investigadores debieron realizar análisis manuales usando copias impresas de las bases de datos electrónicas o entrando los datos nuevamente en otros sistemas.

En años recientes, las consideraciones legales, tales como el Acto de Privacidad estatuido en 1974 y la Libertad de el Acto de Información estatuido en 1966 (4,5), también tienen complicados datos gestión. Estos actos, en sus esfuerzos para proteger la privacidad individual y asegurar la disponibilidad de datos, han limitado en algunos casos, las respuestas de salud pública a situaciones de emergencia y los esfuerzos de la subsiguiente vigilancia, al imponer el estricto diseño de base de datos y manejo de requerimientos.

Requerimientos para el manejo de Datos

En investigaciones epidemiológicas, los problemas de enfermedad son caracterizados generalmente por persona, lugar, y tiempo, cuando el problema concierne la emergencia de una enfermedad nueva, un cambio en el modelo de resistencia de un patógeno conocido, una respuesta de emergencia al brote, o un programa de vigilancia de enfermedad de rutina. Los principios de reunión, gestión, y análisis de datos son esencialmente los mismos para todo estos propósitos. Los sistemas computados desarrollados para administrar datos asociados con estos problemas deberían observarse como herramientas para la caracterización epidemiológica de patógenos, síndromes, casos, y factores de riesgo. Por lo tanto, la gestión de datos de laboratorio y la información de los sistemas deben ser capaces de manejar datos sobre todo estos aspectos.

Los requerimientos más estrictos para la gestión de datos son impuestos por los datos del laboratorio que analiza especímenes de pacientes, humanos y no humanos, y del ambiente. Un sistema modelo de datos reaccional adecuado a ser manejado adecuadamente será casi ciertamente adecuado para el manejo de los requerimientos de datos clínicos, de exposición y demográficos.

Dos funciones de gestión de datos primarias pueden satisfacer las demandas de datos de laboratorio con requerimientos múltiples en cada función. La primer función, la gestión de datos de internos de laboratorio, consiste en la entrada de resultados y ruta de los especímenes analizados. El segundo, la vigilancia, incluye reunir datos y mover datos más allá de los archivos electrónicos del laboratorio a sitios apropiados para el análisis. Un sistema de gestión de datos debería ser capaz de desempeñar estas funciones no solamente durante un brote sino a lo largo del período de vigilancia también.

La función interna del laboratorio, universalmente similar entre la mayoría de los laboratorios de salud pública, incluye la entrada de datos adaptado para laboratorios individuales en el lugar; la recuperación/capacidad de búsquedas; y la capacidad para agregar o borrar análisis, administrar alícuotas, compartir entrada de datos en laboratorios en diferentes sitios, investigar la condición de cada espécimen sin considerar en que laboratorio fue analizado, desarrollar informes para presentar especímenes, y en algunos casos asignar los costos para las pruebas de laboratorio desempeñadas y preparar facturas para los remitentes.

Las necesidades para la función de vigilancia incluyen, además de ciertos datos críticos de laboratorio, las siguientes instalaciones: registrar datos clínicos, exposición/factor de riesgo, y datos demográficos sobre los pacientes; a incluir los datos sobre las alícuotas y especímenes múl-

tiples relacionadas a la misma persona, sin considerar el intervalo que separa las fechas de espécimen; y cambiar preguntas o resultados de análisis que se registran para cada espécimen.

Aunque las funciones internas y de vigilancia están claramente separadas, no son independientes. Los datos ingresados en las bases de datos para la función interna deberían estar disponibles sin esfuerzo adicional para la función de vigilancia. De hecho, cuando la función interna no es electrónica o cuando el sistema electrónico interno es inadecuado, el sistema que desempeña la vigilancia electrónica debería desempeñar también en alguna extensión las funciones internas. La buena gestión de datos de laboratorio no llevan a cabo la función interna en exclusión de la función de vigilancia.

Si un sistema de gestión de datos de laboratorio será útil para situaciones de emergencia, debe brindar mecanismos para adaptarse rápidamente a la situación de emergencia. Por ejemplo, debe brindar una manera para inmediatamente crear un instrumento electrónico de recolección de datos y para incorporar este instrumento nuevo en el sistema en todos los sitios de informe electrónicamente. Para la función de vigilancia, estos aspectos electrónicos deben incluir instalaciones de comunicaciones para mover datos electrónicamente desde una ubicación a otra, mecanismos para archivos o mensajes remitentes, funciones para el análisis simple, y métodos para preparar e imprimir informes. Mientras algunos sistemas desempeñan algunas de estas funciones, la mayoría de los sistemas no proveen de todos ellos.

Con sistemas apropiados en mano, los planes de gestión de datos para ambos eventos urgentes y de rutina pueden acercarse en una tendencia secuencial. Con el consenso entre todos los investigadores participantes, los epidemiólogos deberán decidir qué datos (tanto de laboratorio y epidemiológicos) son necesarios de modo que las características del campo de datos puedan definirse. El consenso debería alcanzarse en la fase inicial de la investigación del brote; de otra manera los participantes en la investigación comenzarán la gestión de datos ad hoc en el manejo de sistemas.

En un sistema bien diseñado, las definiciones iniciales en una situación de emergencia pueden incluir proyecciones respecto de cuales datos de campos se necesitarán. Sin embargo, para la vigilancia de rutina estos pueden planificarse más completamente. Así, el sistema de datos debería permitir a los campos borrarse si no se necesitan y de agregarse si llegar a ser importantes. Estas modificaciones deberían 1) manejarse sin tener que alterar el sistema, 2) usar un menú simple de las funciones requeridas sin intervención de un programador, 3) realizar los cambios inmediatamente, 4) distribuirse a todos

los investigadores sin desorganizar sus otras funciones durante la investigación, y 5) incorporarse automáticamente.

Luego, todos los participantes conocidos en la investigación deben identificarse. Estos deberían incluir funcionarios federales, estatales, y locales así como también participantes privados o académicos quienes pueden brindar informes al depósito central de datos. Estos participantes deben identificarse al sistema específicamente por la persona y por el sitio para la seguridad de sistema. Las oficinas del estado y federales apropiadas deberían informarse en lo que concierne al sistema computado y las reglas para su buen uso antes de que una emergencia ocurra; por lo tanto, los sitios estarán en el sistema por adelantado de un problema urgente. Sin embargo, el sistema debe permitir que nuevos sitios se agreguen rápidamente. En una emergencia, un acuerdo temporario debe concretarse para todos los participantes para colaborar con las demandas de la situación, p. ej., para usar un sistema particular de software y operar bajo un conjunto estándar de reglas para recolectar datos de informes en una emergencia. Este acuerdo puede estipular ocasionalmente que los participantes compartan datos temporalmente en una base de datos común en aras de la integridad de los datos.

Entrando sobre los mismos casos en la misma base de datos los datos clínicos, factor de riesgo epidemiológico, y de laboratorio, más que combinando bases de datos separadas después que los datos se recolectan, brinda grandes retribuciones en integridad de datos y ahorra tiempo que el esfuerzo de obtener cooperación para una base de datos común durante una situación urgente es útil. Aunque combinando bases de datos múltiples durante la vigilancia de rutina es factible, que las situaciones de emergencia no prestan a sí mismos a este tipo de gestión de datos. Por lo tanto, el sistema a ser usado para estas situaciones debe acomodar una base de datos común y brindar un medio de conexión de los sitios de informes a la base de datos. Cuando el sistema de informe es activado y los datos comienzan a llegar a un lugar central, el sistema debería facilitar el análisis en cada sitio de informe y brindar un mecanismo para exportar datos (p. ej., archivos ASCII o dbf) para el análisis externo.

Las situaciones de emergencia crean demandas inusitadas para los recursos de laboratorio y epidemiológicos; por lo tanto, la gestión de datos no debería desorganizar o amenazar desviar recursos dedicados a estos otros propósitos. Como el sistema se implementa, antes de la ocurrencia de las emergencias, las discusiones de los recursos requeridas deberían tener lugar con los participantes. Los participantes deben dedicar algunos recursos a la gestión de datos, pero estos deberían minimizarse. Este es

consistente con implementar un sólo sistema a principios del brote de investigación y continuando con el seguimiento de vigilancia de rutina. Incorporar los datos en un segundo sistema para la vigilancia podría derrochar recursos.

Aunque la gestión interna de datos no necesita que cambie para acomodarse a un brote, los laboratorios deben implementar sistemas que puedan alimentar directamente datos en el sistema de base de datos maestro, o mediante una función de importación contenida en el sistema maestro o por una interfase directa entre el sistema interno de laboratorio y el sistema de informe de vigilancia.

Las consideraciones sobre gestión de datos durante la investigación y vigilancia del brote en los Estados Unidos incluye los intereses políticos de los participantes. Las limitaciones legales y políticas de todos los participantes deben tratarse antes que la necesidad de tratar con ellos crezca. Sobre una escala global, esta consideración es igualmente importante, especialmente en países cuyas economías pueden ser adversamente afectadas por noticias de una situación peligrosa de enfermedad. La soberanía individual de país no debe ser violada por informes de datos, y la cooperación de cada país participante o la entidad política (p. ej., la Organización Mundial de la Salud (WHO), Organización panamericana de Salud (PAHO)) debe obtenerse en una atmósfera de confidencialidad. Todo los intentos de obtener, compartir, o combinar datos sobre una base global o regional deben incluir un buen definido conjunto de reglas acordadas por todos los participantes. Por ejemplo, los datos para propósitos científicos podrían recibirse en una oficina de la WHO o PAHO pero no enviados más allá de estas organizaciones.

La mayoría frecuentemente, en aras de la vigilancia sobre una escala global o regional, las consideraciones de gestión de datos deben enfocarse primero en establecer en el país infraestructuras de gestión de datos. Esto significa que la vigilancia global o regional primero se traducirá en establecer un sistema maestro, o sistemas por lo menos compatibles con los países individuales participantes. En la mayoría de los casos, los sistemas de gestión de datos disponibles en los países en desarrollo no brindan el modelo correlativo necesitado por el laboratorio. Por lo tanto, los esfuerzos deberían ser iniciados para introducir y establecer sistemas que puedan encontrar estas necesidades en países que desean que los usen.

Un plan para la vigilancia global o regional debe incluir herramientas para responder a brotes y brindar el equipamiento de computadoras y modem u otros medios de transmitir los datos electrónicamente. El ambiente actual demanda que la mayor parte del manejo de datos sea realizado sobre computadoras personales

ubicadas en sitios críticos donde los datos puedan ser ingresados. Sin embargo, el volumen de datos puede requerir finalmente que el sistema facilite archivar datos en otro medio. Esto no excluye el uso de computadoras personales para la gestión de datos pero simplemente reconoce que la tecnología actual limita el volumen de datos que pueden prácticamente ser administrados y analizados en computadoras personales.

El plan inicial de gestión de datos para un país debería incluir una sección sobre procedimientos de informes y el medio apropiado para archivar datos. Para manejar una situación urgente inmediata el sistema debería contener, en un mínimo, una computadora personal con un disco duro de gran capacidad (por lo menos 1-2 gigabytes en el nivel central y posiblemente 300-500 megabytes en cada sitio de informe), gran memoria (por lo menos 4 megabytes de RAM en cada sitio de informe), velocidad adecuada (por lo menos 33 megahertz en cada sitio de informe), y modem rápidos si es posible. Para sitios ubicado en áreas con líneas inadecuadas de teléfono, otras formas para transmisiones electrónicas deberían planificarse (p. ej., disquetes). Hasta que la seguridad pueda asegurarse en Internet, nosotros no recomendamos usar este medio para la transmisión electrónica de datos clínicos de laboratorio para los brotes de investigación y vigilancia.

Nuevas herramientas para la Gestión de Datos de Laboratorio

Sistema de Vigilancia de salud pública (Public Health Laboratory Information System) (PHLIS)

Para conducir las necesidades de un sistema de gestión de datos para investigaciones y vigilancia de brotes, el National Center for Infectious Diseases, CDC, en cooperación con los directores de Laboratorios de Salud Pública y la Association of State desarrollaron el PHLIS. Con este sistema, las pantallas de entrada de datos (los módulos) se crean y distribuyen a todos los sitios de informe electrónicamente, y los datos son ingresados e informados en horas, sin involucrar programadores de computadora. PHLIS brinda la capacidad para un plan de informes jerarquizados que involucra informes a múltiples niveles de informe consecutivamente más altos; una base de datos se crea en cada nivel de informe de modo que todos los datos informados al sitio o el aporte en el sitio se incluyen en la base de datos en ese sitio.

La versión más reciente de PHLIS (Versión 3.0), es un sistema menú-conducido con base en datos correlativos que modelan suficiente para las necesidades planteado en la primera parte de este informe. El sistema permite un registro para un paciente a ser ingresado sólo una única vez y vincula especímenes múltiples para ese registro

de paciente. Estos es cierto aun cuando los especímenes para el mismo paciente son ingresados en módulos diferentes de enfermedad, o si el nombre del paciente será agregado en un módulo que contiene sólo datos epidemiológicos (no especímenes de laboratorio). PHLIS provee un conjunto de núcleo de datos a ser recolectados en cada paciente. Además, cada módulo de enfermedad puede ser personalizado agregando campos adicionales a los datos del núcleo si es necesario. El sistema puede acomodar datos para estudios epidemiológicos, laboratorio, encuesta, y caso-control, y para otras necesidades salud pública.

El personal de campo puede agregar rápidamente sus campos de datos propios a módulos existentes de enfermedad para personalizar la entrada de datos para necesidades especiales en cada sitio de información de datos. Durante un brote, un nuevo módulo puede rápidamente desarrollarse y ser electrónicamente transmitido a todos los sitios participantes del informe.

El sistema, que incluye el software de comunicación de datos, se configura de modo que los datos fluyen en una estructura de informe piramidal: esto es, los datos se informan desde el nivel más bajo hacia sitios de nivel más alto y finalmente al sitio central único. Como los datos se pasan a un nivel consecutivamente más alto, éstos se asimilan automáticamente en la base de datos de ese sitio. Así, las bases de datos se construyen y son actualizadas en sitios de informe consecutivamente más altos. Información adicional sobre un caso o espécimen puede agregarse en cualquier sitio de informe; si se desea, estos datos adicionales se transmiten también al próximo sitio de informe más alto. Para hallar la necesidad de retroalimentación, PHLIS tiene un opción en el menú-conducida para transmitir archivos o mensajes arriba y abajo de la cadena de informe, con estos archivos y los mensajes siendo transmitidos automáticamente cuando se establecen conexiones para cada transmisión de datos. Esta facilidad es lo suficiente flexible para permitir a cualquier usuario valedero en la cadena de informe transmitir archivos o mensajes a cualquier otro usuario en la cadena de informe. Por ejemplo, en los Estados Unidos, un funcionario de salud de un condado que esté incluido en el sistema de informe en un estado puede enviar mensajes o archivos al funcionario participante del condado en otro estado. El sistema de retroalimentación no simula el correo electrónico porque estos archivos y mensajes son enviados a lo largo de la cadena de información en la misma configuración de comunicación de informe de datos. Por lo tanto, la llegada exitosa de estos mensajes en su destino (s) depende de cada miembro de la cadena de información entre el remitente y el receptor para establecer una conexión para propósitos de información. Sin em-

bargo, el sistema brinda un mecanismo alternativo para los mensajes y archivos remitidos directamente a cualquier otro informador teniendo capacidad para recibir sin ir a través de la cadena de información.

PHLIS es usado en todos los 50 laboratorios estatales de salud pública, así como también el Distrito de Columbia y Guam. Los módulos de enfermedades incluidos son rabia animal, *Campylobacter*, *Escherichia coli* O157:H7, Enfermedad de Lyme, micobacteria, virus respiratorios y entéricos, *Salmonella* humana, *Salmonella* no humana, *Shigella*, y droga-resistente a *Streptococcus pneumoniae*.

PHLIS puede implementarse independientemente: las organizaciones pueden desarrollar sus propio sistema de informe piramidal PHLIS. Por ejemplo, el PHLIS actualmente está siendo implementado en el Caribbean Epidemiology Center (CAREC) en Trinidad y en sus países miembros para informes de HIV/infecciones ETS, con la expectativa que el sistema de informe se expandirá a otras enfermedades. CAREC puede recibir informes desde los países miembros en la medida que cada país sea agregado a la estructura de información.

Sistema de Información de Rastreo de Laboratorio (LITS)

El segundo sistema, LITS (Laboratory Information Tracking System), es un sistema basado en PC (Computadora Personal) en un área de red local para el registro de muestras de laboratorio. El sistema permite que la información de la muestra sea ingresada en un sitio central que recibe el espécimen; información adicional sobre el espécimen puede entrarse en el sistema en cualquiera de los laboratorios que realizan pruebas sobre esa muestra. Aunque los módulos son personalizados para las necesidades de cada laboratorio, los laboratoristas pueden agregar pruebas adicionales o borrar las obsoletas. Además, los usuarios pueden examinar todos los datos acerca de un espécimen, incluyendo datos desde todos los laboratorios que desempeñaron pruebas sobre el espécimen. Otros aspectos en el sistema incluyen facturación de costos, informes definidos por el usuario, búsquedas definidas por el usuario, y rastreo de muestras o pacientes y seguridad. Para las enfermedades emergentes, LITS brinda un mecanismo para normalizar protocolos de laboratorio a través de organizaciones y un mecanismo para compartir datos sobre de especímenes dentro de una organización.

Agradecimientos:

Agradecemos a Tim Kuhn por la conducción del equipo programador; Bruce Wilson, Dana Crenshaw, Joe Bates, y Neil Jones por el apoyo

de programación; Tim Day por el apoyo usuarios; Kathleen Maloney, Joy Goulding, Lori Hutwagner, y Cecile Ivey por evaluar la integridad del programa; Brian Plikaytis por involucrarse inicialmente con LITS; y Cheryl Shapiro por el manejo financiero.

Referencias

1. Fraser DW, Tsai TR, Orenstein W, Parkin WE, Beecham HJ, Sharrar RG. Legionnaires' disease: description of an epidemic of pneumonia. *N Engl J Med* 1977;297:1189-97.
2. Shands KN, Schlech WF III, Hargrett NT, Dan BB, Schmid GP, Bennett JV. Toxic shock syndrome: case-control studies at the Centers for Disease Control. *Ann Intern Med* 1982;96:895-8.
3. CDC. Outbreak of acute illness southwestern United States, 1993. *MMWR* 1993;42:421-4.
4. Administrative Conference of the U.S. Privacy Act. In: Federal Administrative Procedure Sourcebook, 2nd ed. Office of the Chairman, 1992:863-979.
5. Administrative Conference of the U.S. Freedom of Information Act. In: Federal Administrative Procedure Sourcebook, 2nd ed. Office of the Chairman, 1992:633-61.

***Helicobacter hepaticus*, un Patógeno Bacteriano Recientemente Reconocido, asociado con Hepatitis Crónica y Neoplasia Hepatocelular en Ratones de Laboratorio**

El carcinoma Gástrico, es uno de los cánceres humanos más frecuentes alrededor del mundo, está entre las neoplasias en que la evidencia epidemiológica de causa ambiental es mayor. La naturaleza exacta de esta causa ambiental era oscura hasta que la evidencia recientemente vinculó a la infección crónica del antrum de la mucosa gástrica por *Helicobacter pylori* (una bacteria microaeróbica, gram-negativa, y espiral) con riesgo elevado de cáncer (1). Se reconoce ahora que el linfoma de B-cell gástricas del tejido linfoide asociado a la mucosa está también estrechamente relacionando a la infección gástrica por *H. pylori*, y la erradicación de la infección con antibióticos puede resultar en la regresión del linfoma (2,3). Este sorprendente hallazgo ha estimulado un intenso interés en el género *Helicobacter* y organismos relacionado; como resultado, especies adicionales de *Helicobacter* son ahora frecuentemente aisladas y caracterizadas desde muchos hospedadores no-humanos. Hasta 1994, sin embargo, sólo era conocido el *H. pylori* como asociado con el desarrollo de tumor, en humanos o en cualquier otra especie animal.

En 1992, en el National Cancer Institute's Frederick Cancer Research and Development Center (FCRDC) en Frederick, Maryland, una prevalencia alta de enfermedad del hígado fue observada entre ciertas cepas de ratones; estos ratones eran controles sin tratar en experimentaciones químicas de carcinogénesis a largo plazo. Las cepas afectadas, notablemente A/JCr, habían sido criadas en el FCRDC bajo condiciones libres de patógenos y estaban libres de virus murinos conocidos serológicamente y parásitos; además, no tuvieron ninguna anomalía hepática histórica demostrable, a excepción de una incidencia muy baja (1% a 2%) de tumores hepatocelulares en ratones de 15 meses de edad o mayores. En un período muy corto, la prevalencia de una histológicamente distintiva forma de hepatitis aumentó a virtualmente 100% en ratones machos de 1 año de edad (Tabla 1). Las lesiones demostrables iniciales fueron pequeños focos hepáticos de necrosis indiferenciadas vistas en ratones jóvenes de edades entre 2 a 6 meses. En ratones más viejos, de edades entre 6 a 10 meses, había una pericolangitis altamente diferenciada, compuesta por abundante infiltrado de células mononucleares alrededor de los conductos biliares dentro de la tríada portal. El epitelio biliar dentro de los conductos afectados estaba focalmente inflamado y la superficie

luminal de células epiteliales dañadas estaban pobremente definidas en secciones teñidas con hematoxilina y eosina (4,5). En hígados con lesiones extensivas, en los conductos biliares (células ovales) era también destacada la hiperplasia. Además, los ratones con hepatitis comúnmente tuvieron tumores hepatocelulares, frecuentemente múltiples, que incluyeron tanto adenomas como carcinomas (4).

Los tumores Hepatocelulares en ratones son uno del más comunes fines en bioensayos para carcinógenos químicos. Entonces, no eran conocidos como asociados con agentes infecciosos. Consiguientemente, los primeros esfuerzos para identificar la causa del síndrome de tumor hepatocelular/hepatitis se dirigieron hacia las posibles fuentes de exposición química. La posibilidad de exposición accidental a sustancias experimentales dentro de las instalaciones animales de investigación se descartó cuando la enfermedad del hígado fue identificada en ratones que nunca habían sido dejados en áreas de cría que se ubican en edificios separados. Los amplios análisis químicos de los alimentos, camas, agua, y otras fuentes posibles de sustancias tóxicas tuvieron resultados negativos.

El examen patológico detallado por microscopía de luz de las secciones de tejido desde hígados enfermos fue continuado, y muchas tinciones especiales fueron usadas. La tinción de Steiner de impregnación de plata para espiroquetas (6), reveló en tejido hepático cuerpos uniformes que eran compatibles en tamaño y forma con bacterias. Homogeneizados de tejido fresco de hígado de ratones enfermos probaron ser efectivos en transmitir la hepatitis a ratones A/J comprado de fuentes comerciales afuera del FCRDC, cuando fueron inoculados por vía intraperitoneal (5). Además, de estos homogenados, una bacteria móvil, espiral podría ser cultivada a partir de la sangre en placas de agar incubadas a 37° C bajo condiciones anaeróbicas o microaeróbicas.

Este organismo fue caracterizado consecutivamente por examen morfológico ultraestructural, características bioquímicas, y secuencia génica 16S rRNA. Determinada como una nueva especie relacionadas al *H. pylori*, se le dio el nombre *H. hepaticus* (7). La bacteria es móvil gram negativa, de 0,2 a 0,3 μm de diámetro, 1,5 a 5,0 μm largo, y en forma curvada espiral, con uno a varios espirales; tiene flagelo bipolar envainado (uno en cada extremo) pero carece las

fibras periplásmicas que envuelven las células bacterianas en otras especies de *Helicobacter* de ratón. *H. hepaticus* tiene una fuerte actividad ureasa, es oxidasa y catalasa positiva, produce H₂S, reduce nitrato a nitrito, y crece microaeróbicamente a 37°C pero no en 25°C o 42°C. es resistente a la cefalotina y al ácido nalidíxico pero es sensible al metronidazole. Las fotografías ilustrando su estructura morfológica por microscopía de luz (4,5) y electrónica (4,5,7) han sido publicadas. Las características definidas de especie del organismo, la secuencia nucleotídica de su gen 16S rRNA, han sido usadas para desarrollar un ensayo diagnóstico con base en la reacción en cadena de la polimerasa (8).

El examen sistemático de roedores de todas las especies y cepas producidas en el FCRDC, especialmente en los reproductores, mostró que la hepatitis característica y asociada a las bacterias estaban presentes en ratones de varias cepas (A/JCr, DBA/2Ncr, C3H/HeNcr) y que dentro de estas cepas, los ratones machos estaban más severamente afectados que las hembras. Los ratones con severas inmunodeficiencias combinadas fueron especialmente vulnerables. La ubicación precisa de los organismos demostrables por la tinción de Steiner dentro del parénquima del hígado infectado mostró por microscopía electrónica de transmisión estar invariablemente extracelularmente y característicamente dentro del canalículo biliar (4,5). Algunas cepas (p. ej., C57BL/6Ncr) no son afectadas por ninguna enfermedad del hígado; tampoco híbridos F1 entre cepas resistentes y sensibles (p. ej., B6C3F1). A excepción de los ratones, otras especies de roedores (p. ej., ratas, Hamster Sirio, y cobayos) no fueron afectados. En ratones infectados con inmunodeficiencias combinadas severas, la inflamación cecal fue histológicamente demostrable (5), y los organismos fueron aislados desde la mucosa del intestino grueso (7), lo que puede significar que el nicho ecológico usual ocupado

por *H. hepaticus* es el de un colonizador comensal del tracto intestinal (8).

Ya que los ratones son coprofágicos, parece altamente probable que la transmisión natural de los organismos es la ruta feco-oral. Por qué y como *H. hepaticus* invade el hígado en ratones de ciertas cepas está por determinarse. La hepatitis es también producida por ciertas otras bacterias patógenas entéricas, tal como *Campylobacter jejuni* (9) que, a diferencia de *H. hepaticus*, no ha sido asociado con el desarrollo de tumor de hígado. El daño de tejido que acompaña la infección persistente por *H. hepaticus*, *H. pylori*, y otras especies de *Helicobacter* pueden ser debida, por lo menos en parte, por una citotoxina soluble tripsina-sensible de peso molecular alto producida por estos organismos (10). No existen precedentes para ningún papel directo de tal toxina en la carcinogénesis. Por otra parte, infecciones crónicas por virus, bacterias, o ciertos parásitos son reconocidos factores de riesgo para cánceres humanos en diversos sitios. Ha sido examinada la hipótesis que sustancias de bajo peso molecular químicamente reactivas, potencialmente genotóxicas (incluyendo óxido nítrico y oxígeno en diferentes formas) generadas por células inflamatorias en el sitio de infección crónica puede iniciar o aumentar la carcinogénesis (11). La hipótesis está bajo investigación activa dentro de un marco de enfermedad del hígado asociada a *H. hepaticus*.

H. hepaticus es susceptible a un número de antibióticos; el tratamiento de cepas de ratones A/JCr susceptibles, naturalmente infectadas de 8-10 semanas de edad con agentes antimicrobianos solos o combinados han sido evaluados para la eficacia en erradicar infecciones establecidas (12). La amoxicilina, metronidazole, y tetraciclinas administradas solas fracasaron en erradicar bacterias del tracto gastrointestinal, pero tanto la combinación de amoxicilina o la tetraciclina, con el metronidazole y bismuto, fueron efectivas en erradicar al *H. hepaticus* del hígado, cie-

Tabla 1. Aumento de la prevalencia de hepatitis y neoplasia hepatocelular en ratones machos control A/JCr en el National Cancer Institute's Frederick Cancer Research and Development Center, 1989-1992(a)

Fecha de muerte	Número de raton	Edad, en semanas	Ratón con hepatitis (%)	Ratón con tumor hepático(%)
Jan-Mar 1989	48	47+or±3	0	0
May-Jul 1989	47	70+or±60	0	1 (2)
Jan-Apr 1992	6	36+or±4	2 (33)	0
Jul 1992	16	54	16 (100)	1 (6)
Aug-Oct 1992	6	64+or±3	5 (83)	3 (50)
Dec 1992	12	77	12 (100)	11 (92)

(a)Adaptado de ref. 4.

go, y colon cuando fue dado por vía oral por un período de 2 semanas (12). El efecto de la terapia antibiótica sobre el proceso carcinogénico, o en animales más viejos, resta por establecerse.

La importancia de *H. hepaticus* en humanos no es aún completamente conocida. El organismo claramente tiene potencialidad de mimetizar bioensayos para carcinógenos químicos, pero esta potencialidad no tiene ningún efecto directo sobre humanos. Si bien la mayoría de las especies de *Helicobacter* identificadas a la fecha están característicamente asociadas con (y nombradas después) especies específicas de hospedadores mamíferos en que ellas generalmente son habitantes del tracto gastrointestinal (causando o no gastritis u otra enfermedad inflamatoria crónica), el rango potencial de hospedadores para algunas especies es bastante amplia. *H. pylori*, originalmente aislada desde humanos, ha sido recientemente aislada también del gato doméstico; esto lleva a la posibilidad que ese *Helicobacter pylori* sea un patógeno zoonótico. Se pueda transmitir de animales de compañía a humanos (13). Explorando la posibilidad de la transmisión zoonótica de *H. pylori*, *H. hepaticus*, o de cualquier otra especie de *Helicobacter* requeriría el aislamiento del organismo en cuestión por métodos de cultivo. Los métodos serológicos no han sido aún refinados al nivel de especificidad de especie. Los humanos infectados con *H. pylori* muestran una respuesta sérica de anticuerpos a las bacterias que son detectadas fácilmente por el enzimo inmuno ensayo y se considera evidencia de enfermedad en proceso (1); los ratones infectados con *H. hepaticus* produjeron en forma similar anticuerpos séricos a aquellas especies que han sido demostradas por Western blotting (5). Los antisueros contra *H. pylori* pueden usarse para visualizar *H. hepaticus* en las tinciones de secciones de tejido de hígado de ratón por procedimiento de inmunohistoquímica con el complejo avidina-biotina (5). La reactividad cruzada entre estas dos especies excluye el uso de métodos serológicos disponibles para establecer si *H. hepaticus* ha infectado a humanos.

Sin considerar si *H. hepaticus* es en sí mismo capaz de infectar humanos, se pudo demostrar que el tejido hepático puede ser persistentemente infectado por lo menos por un miembro del género *Helicobacter*, y el cáncer de

hígado puede ser una consecuencia a largo plazo de tal infección. Este descubrimiento conlleva preguntas acerca de la existencia de una relación comparable entre el cáncer de hígado en humanos e infecciones bacteriológicas no reconocidas. Las revisiones están en marcha a partir de bloques de tejido de los archivos de patología en búsqueda de organismos demostrables por la tinción de Steiner en secciones de hígado de poblaciones humanas en alto riesgo para cáncer hepático.

Jerry M. Rice

Laboratory of Comparative Carcinogenesis,
National Cancer Institute, Frederick, Maryland, USA

Referencias

1. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, Chang Y, Vogelman JH, Orentreich N, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. N Engl J Med 1991;325:1127-31.
2. Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC, Pan L, Moschini A, de Boni M, et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. Lancet 1993;342:575-7.
3. Bayerdörffer E, Neubauer A, Rudolph B, Thiede C, Lehn N, Eidt S, et al. Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of *Helicobacter pylori* infection. Lancet 1995;345:1591-4.
4. Ward JM, Fox JG, Anver MR, Haines DC, George CV, Collins MJ Jr, et al. Chronic active hepatitis and associated liver tumors in mice caused by a persistent bacterial infection with a novel *Helicobacter* species. J Natl Cancer Inst 1994;86:1222-7.
5. Ward JM, Anver MR, Haines DC, Benveniste RE. Chronic active hepatitis in mice caused by *Helicobacter hepaticus*. Am J Pathol 1994;145:959-68.
6. Garvey W, Fathi A, Bigelow F. Modified Steiner for the demonstration of spirochetes. J Histotechnology 1985;8:15-7.
7. Fox JG, Dewhirst FE, Tully JG, Paster BJ, Yan L, Taylor NS, et al. *Helicobacter hepaticus* sp. nov., a microaerophilic bacterium isolated from livers and intestinal mucosal scrapings from mice. J Clin Microbiol 1994;32:1238-45.
8. Battles JK, Williamson JC, Pike KM, Gorelick PL, Ward JM, Gonda MA. Diagnostic assay for *Helicobacter hepaticus* based on nucleotide sequence of its 16S rRNA gene. 1995;33:1344-7.
9. Kita E, Oku D, Hamuro A, Nishikawa F, Emoto M, Yagyu Y, et al. Hepatotoxic activity of *Campylobacter jejuni*. J Med Microbiol 1990;33:171-82.
10. Taylor NS, Fox JG, Yan L. In-vitro hepatotoxic factor in *Helicobacter hepaticus*, *H. pylori* and other *Helicobacter* species. J Med Microbiol 1995;42:48-52.
11. Ohshima H, Bartsch H. Chronic infections and inflammatory processes as cancer risk factors: possible role of nitric oxide in carcinogenesis. Mutat Res 1994;305:253-64.
12. Foltz CJ, Fox JG, Yan L, Shames B. Evaluation of antibiotic therapies for eradication of *Helicobacter hepaticus*. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:1292-4.
13. Handt LK, Fox JG, Dewhirst FE, Fraser GJ, Paster BJ, Yan LL, et al. *Helicobacter pylori* isolated from the domestic cat: public health implications. Infect Immun 1994;62:2367-74.

Síndrome urémico hemolítico debido a *Escherichia coli* O48:H21 productora de Toxina Shiga-like en el Sur Australia

Escherichia coli enterohemorrágica (EHEC) a excepción de los serotipos O157:H7 se reconocen cada vez más en la asociación con Síndrome Urémico Hemolítico (HUS) (1) y han sido informados en Australia (2). Mientras que detectar cepas de O157:H7 ha llegado a ser más fácil a través de los años, identificando un número en expansión de otros serotipos de EHEC también asociados con HUS; con otras condiciones, y con animales domésticos saludables es todavía muy difícil.

Los casos de HUS han sido informados en Australia por varios años. El serotipo más común encontrado fue O111:H-, y Australia recientemente informó el primero brote de HUS (3) fue ocasionado por EHEC O111:H-. Deseamos informar un caso de HUS severo debido al serotipo O48:H21, que, tan lejos como sabemos, no ha sido informado anteriormente como una causa de HUS. Este caso ocurrido en 1993, antes que la vigilancia de HUS fuese iniciada; después de este caso, entre Julio y Diciembre de 1994, 10 casos de HUS (desde los cuales se obtuvieron cuatro aislamientos; dos fueron EHEC O111) fueron informados al Australian Paediatric Surveillance Unit (E. Elliott, com. pers.).

El caso paciente en 1993 fue una de niña de 8 años de edad, que vivía en una zona rural en los periferia de Adelaide, South Australia. Su hogar estaba adyacente a una granja en la cual vacas, ovejas, y patos eran alojados. Una cachorro cruza kelpie/healer estuvo en la casa en Noviembre 1993. También alojaban una galah (caca-túa Australiana) y pez mascota. Ella estuvo bien hasta el 23 Diciembre 1993, cuando ella presentó una diarrea descrita como muy hedionda y aguachenta «como el jugo de cangrejo aplastado.»

La diarrea llegó a ser sanguinolenta el 2 Enero 1994 y se asoció con dolores abdominales severos que «doblarle al paciente sobre sus piernas»

Ella tuvo movimientos intestinales seis veces por día, había llegado a estar muy débil, y era incapaz de pararse. Fue admitida en Adelaide Children's Hospital el 3 Enero 1994, y su condición progresada a fracaso renal anúrico en los próximos pocos días. La bioquímica sérica del 7 Enero mostró un nivel de urea de 23,3 mmol/L y un nivel de creatinina de 539 μ mol/L. Su nivel de hemoglobina cayó desde 157 g/L del 3 Enero a 86 g/L al 10 Enero. El hematocrito cayó del 48% al 24%, y el recuento de plaquetas cayó de 463 x

10⁹/L a 47 x 10⁹/L sobre estas fechas, respectivamente. El extendido de sangre mostró anemia hemolítica microangiopática con células rojas fragmentadas. Requirió de hemodiálisis por 3 semanas y fue dada de alta del hospital el 31 Enero 1994.

Aparte del paciente un hermano de 5 años de edad, que tuvo movimientos intestinales flojos por 1 día el 28 Diciembre 1993, ningún otro miembro de familia fue afectado. Una historia dietética adecuada no fue obtenida; sin embargo, ningún alimento había sido comido de salidas alimentarias comerciales.

Muestras de materia fecal fueron recolectadas el 4 y 5 Enero 1994. Los muestreos fueron realizados para genes de toxina Shiga-like (SLT)-I y SLT-II por reacción en cadena de la polimerasa (PCR), y los resultados fueron positivos. Aproximadamente 80% de las colonias fermentadoras de lactosa en agar MacConkey fueron también SLT positivo. Ninguna colonia sorbitol negativa fue observada en agar sorbitol-MacConkey. Además de haber sido cultivada para *E. coli*, los heces fueron también rutinariamente cultivadas para *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia*, *Vibrio*, y *Clostridium*. Además, tinciones concentradas fueron examinadas para *Giardia lamblia* y *Entamoeba histolytica* con resultados negativos. Cuatro cepas típicas de *E. coli* fueron sometidas para pruebas futuras. Fueron típicas las pruebas de *E. coli*; para indol y ONPG fueron positivos, y negativa a las pruebas del Voges-Proskauer, citrato, TDA, malonato, ureasa, gelatina, y H₂S. Las cepas fermentaron la glucosa, la lactosa, manitol, xilosa, ramnosa, arabinosa, sorbitol, sucrosa, y melibiosa. No fermentaron el inositol, adonitol, salicina, rafinosa, o amilosa. Éstas decarboxilaron la arginina, la lisina, y la ornitina. Todas las cepas produjeron enterohemolisina (4). Las cepas fueron serotipificadas como O y H (5, 6) y se encontraron como del serotipo O48:H21. Las preparaciones de sobrenadante fueron analizadas sobre células Vero (7) y encontradas como típicas reacciones de verotoxicidad en títulos de 10⁵ a 10⁴. Los sobrenadantes fueron analizados también por el enzimo inmuno ensayo (ELISA) mediante el uso de anticuerpos monoclonales 13C4 y 11E10 dirigido contra el SLT-I y SLT-II, respectivamente, y se notaron fuertes reacciones con ambos anticuerpos, confirmando la presencia de ambas SLTS.

Los muestreos de materia fecal tomadas del paciente el 8 Febrero 1994 fueron negativos

para genes SLT-I y SLT-II por PCR y no fueron posteriormente cultivados. Muestras de heces del hermano del paciente y de los animales locales no fueron realizadas.

Que todas los cuatro aislamientos de *E. coli* analizados fueron del serotipo O48:H21 y demostraron idéntica toxigenicidad por tanto PCR como ELISA y el hecho que los organismos STL-positivos no fueron encontrados en las heces recolectadas durante la convalecencia del paciente sugirió fuertemente que este serotipo era el organismo causante. La toxicidad, virulencia, y parte de la estructura molecular del gen SLT-II derivó de la cepa EHEC O48:H21 reportada aquí (y cuyo nuevo serotipo fue descubierto por los autores) ha sido recientemente descrito en otra publicación (8).

Paul N. Goldwater,* Karl A. Bettelheim*

* Microbiology and Infectious Disease Services, Women's & Children's Hospital, Adelaide, South Australia, 5006; Biomedical Reference Laboratory, +Victorian Infectious Diseases Reference Laboratory, Fairfield Hospital, Victoria, North Australia, Australia 3078

Referencias

1. Bokete TN, O'Callahan CM, Clausen CR, Tang NM, et al. Shiga-like toxin producing *Escherichia coli* in Seattle children: a prospective study. *Gastroenterology* 1993; 105: 1724-31.
2. Goldwater PN, Bettelheim KA. The role of enterohaemorrhagic *Escherichia coli* serotypes other than O157:H7 as causes of disease. *Communicable Disease Intelligence* 1995;19:2-4.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Community outbreak of hemolytic uremic syndrome attributable to *Escherichia coli* O111:NM South Australia, 1995. *MMWR* 1995;44:550-1, 557-8.
4. Beutin L, Montenegro MA, Orskov I, Orskov F, Prada J, Zimmerman S, et al. Close association of verocytotoxin (Shiga-like toxin) production with enterohemolysin production in strains of *Escherichia coli*. *J Clin Microbiol* 1989;27:2559-64.
5. Bettelheim KA, Thompson CJ. New method of serotyping *Escherichia coli*: implementation and verification. *J Clin Microbiol* 1987;25:781-6.
6. Chandler ME, Bettelheim KA. A rapid method of identifying *Escherichia coli* «H» antigens. *Zentralblatt fur Bakteriologie, Mikrobiologie und Hygiene 1. Abteilung Originale*. A 1974;129:74-9.
7. Konowalchuk J, Speirs JL, Stavric S. Vero response to a cytotoxin of *Escherichia coli*. *Infect Immun* 1977;18:775-9.
8. Paton AW, Bourne AJ, Manning PA, Paton JC. Comparative toxicity and virulence of *Escherichia coli* clones expressing variant and chimeric Shiga-like toxin type II operons. *Infect Immun* 1995;63:2450-8.

¿El Tratamiento de la Diarrea Hemorrágica debido a *Shigella dysenteriae* tipo 1 con Ampicilina Precipita al Síndrome Urémico Hemolítico?

La diarrea asociada al síndrome urémico hemolítico (HUS), la causa más común de falla renal aguda en la infancia y la niñez, se asocia frecuentemente con la infección por organismos que producen Shiga toxina (ST) o toxina Shiga-like (SLT), principalmente *Escherichia coli* productor verocitotoxina (VTEC O157:H7) y *Shigella dysenteriae* tipo 1 (1,2). Aunque los antibióticos se creyeron como esenciales en el tratamiento de la shigelosis, el tratamiento de pacientes con *S. dysenteriae* tipo 1 con antibióticos al que el organismo es resistente ha sido considerado un factor de riesgo para HUS (3,4).

Hasta 1993, la HUS fue informada rara vez en Arabia Saudita. Cuatro casos de diarrea-asociada a HUS debido a *S. dysenteriae* tipo 1 fueron identificadas en 1989 (J. Hibbs y A. Mishkas, informe inédito), y un de caso de HUS fue atribuido a la transfusión de plasma fue documentado en 1988 (5).

En Mayo 1993, cuatro casos de HUS asociada a disentería en dos familias fueron informadas en el noroeste de Arabia Saudita (Tabuk). *S. dysenteriae* tipo 1 fue aislada de heces de todos los pacientes de HUS. El organismo fue también aislado de 6 de otros 10 miembros de las dos familias quien tuvieron disentería. Todos los aislamientos fueron resistentes a la trimetoprima-sulfametoxazol, cloramfenicol, tetraciclina, y ampicilina pero sensibles al ácido nalidíxico. Las dos familias acababan de regresar de una visita de 1 semana a parientes en dos aldeas vecinas en Gizan. Esta región densamente poblada en el sudoeste de Arabia Saudita tiene cerca de 1,2 millones de personas que viven en más de 4.000 aldeas; la población es relativamente pobre e inculta, y el saneamiento ambiental es generalmente inadecuado.

Nosotros definimos un caso de HUS como cualquier caso de diarrea sanguinolenta (BD) que tenga lo siguiente: falla renal aguda (nitrógeno ureico sérico, 18 mg/dL (o 6.3 mmol/L); o creatinina, 1,3 mg/dL (o 115 mmol/L)); trombocitopenia (conteo de plaquetas 130.000/mm³); y anemia hemolítica (nivel de hemoglobina menor de 10 g/dL; o hematocrito menor de 30%; o aparición de células rojas fragmentadas en microscopía directa). Normalizamos el tratamiento de BD en la región de Gizan como se indica a continuación: No se dieron antibióticos para el tratamiento de BD en los centros primarios de salud pública (PHCCS) antes que una muestra de materia fecal sea tomada para cultivo y se pruebe la sensibilidad. Después de revisar los resul-

tados preliminares, recomendados el uso de ácido nalidíxico para el tratamiento de BD o fueron orientados por los resultados del cultivo de heces. Este protocolo fue seguido por el manejo de BD en la región entera. Los regímenes de tratamiento con drogas, prueba parasitológicas, bacteriológicas, y bioquímicas fueron obtenidas para todos los pacientes con BD o HUS admitidos al hospital regional de referencia o a cinco hospitales de distrito en el área brote.

Los casos de BD fueron identificados mediante registros de entrada al hospital, visitas a PHCCs en aldeas afectadas, entrevistas con miembros de la familia de los pacientes identificados, y visitas de escuela. Nosotros visitamos las casas de todos los pacientes HUS y BD y entrevistamos a los miembros de la familia para comprobar que los antibióticos fueran usados para tratar a los pacientes de BD; se le mostró a las madres las botellas y las cajas de antibióticos y se pidieron que identifique el antibiótico usados para tratar a los niños con BD.

Identificamos 233 casos de BD ocurridos desde Febrero hasta Julio de 1993 entre 79 familias esparcidas en 19 aldeas contiguas. Las aldeas afectadas fueron predominantemente en el sur de Gizan cerca de la región fronteriza de Yemeni. Unos ciento noventa pacientes (81,5%) consultaron PHCCs; de esos, 97 (51%) se refirieron a hospitales, y 81 (43%) fueron admitidos. Otros treinta y cuatro pacientes con BD fueron admitidos directamente a los hospitales (un total de 115 entradas). En nueve casos de pacientes con BD no buscaron atención médica incluyendo siete (3%) que usaron tratamiento tradicional (la planta de Wicka). En 23 pacientes (10%), 13 varones y 10 mujeres, con BD desarrollaron HUS. Cuatro aislamientos de *S. dysenteriae* tipo 1 que mostraron la misma susceptibilidad a los antibióticos descritos antes fueron obtenidos de cuatro pacientes con BD en aldeas diferentes en medio del brote. Usamos el medio de transporte de Cary-Blair para transportar los especímenes de heces recolectados antes del tratamiento de antibiótico de pacientes reconocidos con BD. Sin embargo, las entrevistas basadas en la comunidad y hospital mostraron que la sucesión de síntomas fue casi idéntica en todos los 233 casos de BD: la condición comenzaba con dolor abdominal, cólicos y tenesmo (69%), seguida por diarrea aguachenta (60%), que rápidamente se tornó en sólo mucus y sangre (83%) o veteada de sangre (17%). Siete pacientes (3,0%) tuvieron prolapso rectal. *S. dysenteriae* tipo 1 no fue aislada de nin-

Tabla 1.

A. Perfiles de niños admitidos al hospital con diarrea hemorrágica (BD) o síndrome urémico hemolítico (HUS)

	Lugar de hospitalización de casos de BD y HUS				
	Samtah	Abu-Arish	KFH	Bysh	Sabia
No. de BD casos	43	42	13	9	8
No. de HUS casos	8	14	-	-	1(a)
Porcentaje de casos de HUS	18.8	33.3	0	0	12.5
Mediana de edad en años:					
casos BD	4.0	5.0	7.0	4.0	4.0
casos HUS	1.8	2.8	-	-	0.8
Media (±SD) de duración (en días) entre inicio de síntomas y admisión al hospital:					
BD	3.8 (1.9)	5.5 (1.6)	4.5 (0.4)	3.7	3.9 (2.0)
BD complicada con HUS	5.2 (2.6)	4.5 (2.5)	-	-	-
HUS diagnosticada al ingreso	13.0 (2.8)	7.5 (0.7)	-	-	6.0 (0.0)

B. Porcentaje de 110 KBD pacientes tratados con antibióticos(b,c)

Ampicilina	36.6	70.0	15.4	11.1	100.0
Metronidazole	14.6	55.0	7.7	0	100.0
Gentamicina	22.0	22.5	0	55.6	42.9
Ácido Nalidixico	70.7	57.5	61.5	66.7	0
Claforan	2.4	20.0	0	11.1	0
Amikacina	9.8	0	7.7	22.2	28.6

C. Valores de Laboratorio de niños hospitalizados con BD o HUS

Test de laboratorios realizados el día de admisión al hospital(d)	casos No-HUS		HUS diagnosticado 2-14 días de admisión al hospital		HUS diagnosticado en la admisión al hospital	
	Media (N) ^e	SD	Media (N)	SD	Media (N)	SD
creatinine sérica	60 (16)	46	63 (3)	79	279 (3)	94
Blood urea nitrogen (BUN)	5.4 (23)	5.8	15.3 (3)	12.0	23.0 (3)	6.1
Serum sodium	129 (33)	9	137 (3)	4.6	127 (3)	14
Serum potassium	3.8 (47)	0.8	3.9 (7)	1.1	4.6 (5)	1.1
(Leukocytes [WBC] count)	14.2 (48)	6.0	34.0 (6)	24.7	41.2 (5)	18.8
Hemoglobin	11.3 (50)	2.3	12.0 (1)	1.5	6.8 (4)	2.5
Hematocrit	36.1 (13)	3.9	NA	NA	15 (2)	7.1
Thrombocytes (platelets)	322 (5)	250	154 (1)	-	NA	NA
(Body temperature on admission)	37.8°C (75)	0.8	37.9°C (18)	0.8	37.9°C (5)	0.9

a Community case of HUS.

b Percent of cases receiving the corresponding antibiotics. A patient may receive more than one antibiotic. Totals do not add up to 100%.

c This table does not include 5 cases diagnosed as HUS on admission and treated as cases of BD.

d Creatinine in mg/dL, blood urea nitrogen in mg/dL, sodium in mmol/L, potassium in mmol/L, WBC (white blood cell count) in thousands/mm, hemoglobin level in g/dL, hematocrit, platelets in thousands/mm³. Values shown are for children under 12 years of age

e N = number of cases of BD diagnosed in the hospital. NA = not available.

gundo de los 23 pacientes con HUS; sin embargo, todas las muestras de heces fueron tomadas durante el tratamiento antibiótico.

La mayoría de los casos de BD (92,3%) fueron entre Sauditas; los restantes 7,7% fueron entre pacientes Yemení. Ningún caso de HUS ocurrió entre pacientes de más de 11 años de edad. La relación varón/mujer para tanto BD y HUS fue 1,3:1. Tres niños y tres niñas con HUS confirmado murieron (tasa caso-fatalidad=26,1%); ninguno de los pacientes con BD no complicada murió.

De 23 pacientes con HUS, 18 (78%) llegaron a enfermarse 2 a 14 días después de la admisión al hospital para BD no complicada. Esto se compara con un valor de admisión al hospital de 40 (27%) de 147 para niños de la misma edad con BD desde las mismas aldeas (odds relación = 9,6, 95% intervalo de confianza 3,1-35). Cinco niños, de edades de 8 a 16 meses, tuvieron HUS o antes o en el día de entrada al hospital; todos habían recibido ampicilina oral en el hogar 5 a 7 días antes que su enfermedad progrese a HUS.

Tabla 2. Riesgo de desarrollar síndrome urémico hemolítico (HUS) por combinación de anticueros usados para el tratamiento de la diarrea hemorrágica (BD), Gizan, Saudi Arabia, 1993

Antibiotic combination group	Antibiotic combinations	Dysentery patients		BD cases admitted to Samtah and Abu-Arish Hospitals	HUS rate (%)	Risk ratio	95% confidence interval
		Total (N=110)	Developing				
Nalidixic acid with other antibiotics but no ampicillin (b)	N(3/23), N+G+N+C+A(0/1), M+N=C(0/2), N+C(0/4)	41	3	28	7.3	1	0.23-4.34
No antibiotic	No antibiotic (0/12)	12	0	6	0.0	NC (e)	p value=0.629 (d)
Antibiotic other than nalidixic acid or ampicillin	A(0/1), C(1/0), G(0/1), M+G(0/1)	4	1	4	25.0	1.58	0.22-11.58 (e)
Ampicillin with or without other antibiotics but no nalidixic acid		28	10	19	35.7	6.90	0.98-48.68
Ampicillin only	P (3/3)	6	3	5	50.0	6.11	1.31-28.54
Ampicillin with other antibiotics but no nalidixic acid	P+G(1/2), P+M(2/3), P+M+A(0/2), P+M+C(1/0) P+M+G(3/8)	22	7	14	31.8	10.50	0.54-205.39
Ampicillin and nalidixic acid with or without other antibiotics	P+M+G+N(1/1), P+M+N(0/10), P+M+N+C(1/0), P+N(1/8), P+N+A(1/2)	25	4	24	16.0	1.77	0.31-10.21

HUS rate (%) calculated from total number of BD in the five district hospitals using corresponding antibiotic. (a) Mantel-Haenszel weighted relative risk adjusted to hospital (EpiInfo, version 6.02). Analysis restricted for data from Samtah and Abu-Arish hospitals. HUS was not reported from the other three district hospitals. (b) Reference group.

A=amikacin, C=claforan, g=gentamicin, N=nalidixic acid, M=metronidazole, P=ampicillin. Numbers between parentheses in the second column (antibiotic combination) indicate the (number of patients with HUS who took the corresponding antibiotic combination number or patients with BD who took the same antibiotic combination but did not develop HUS in the five district hospitals). (c) NC=not calculated. (d) One-tailed Fisher's exact test. (e) Adjusted Mantel-Haenszel relative risk could not be calculated.

En comparación, dos de los nueve niños de la misma edad, con BD, los cuales no fueron hospitalizados, recibieron ampicilina en el hogar (OR=infinito, p de valor = 0,02, prueba exacta de Fisher's).

Dieciocho casos ocurridos de HUS después que los pacientes fueran admitidos a Samtah y Abu-Arish, en dos de los cinco hospitales del distrito. Los perfiles de casos demográficos, clínicos, y de laboratorio de BD y HUS se muestran en la Tabla 1A-C. Seis antibióticos diferentes fueron usados en combinaciones diversas para tratar a los pacientes con BD en estos hospitales Tabla 1B. El tratamiento con ampicilina prescrito solo o con otros antibióticos exceptuando al ácido nalidíxico (Tabla 2), fue asociada con el desarrollo de HUS. Sin embargo, tres pacientes con BD que recibieron ácido nalidíxico desarrollaron HUS. De 12 pacientes con BD (incluyendo ocho niños menores de 12 años de edad) que no recibieron terapia antibiótica, ninguno desarrolló HUS.

Estos resultados apoyan la implicación de Bangladesh y de una investigación paralela en Arabia Saudita en que este tratamiento antibiótico en niños internados con disentería debido a *S. dysenteriae* tipo 1 puede conducir a un HUS. Nosotros hemos extendido estas observaciones para mostrar la misma asociación para el tratamiento de antibióticos en el hogar. Aunque los hospitales de Abu-Arish y Samtah recibieron un número similar de pacientes BD, más casos de HUS fueron informados desde el hospital de Abu-Arish, que usaron ampicilina para tratar a los pacientes con BD. Las diversas combinaciones de antibióticos usadas para tratar la BD de los pacientes podrían ser explicadas por la presencia de doctores de partes del mundo que tiene prácticas diferentes de prescripción. Tres pacientes con BD desarrollaron HUS a pesar del uso de ácido nalidíxico. La resistencia al ácido nalidíxico entre aislamientos de *S. dysenteriae* fue informado desde Bangladesh; con un aumento de la resistencia del 2,1% en 1986 al 57,9% en 1990 (6).

Nosotros recomendamos un sistema de vigilancia basado en el laboratorio para identificar y oportunamente contener los brotes emergentes. Los médicos necesitan estar informados continuamente sobre la emergencia de cepas resistentes de bacterias y ser precavidos cuando se usan antibióticos para tratar pacientes con disentería a menos que el organismo causante y el modelo de resistencia haya sido identificado. Los padres de niños con BD necesitan ser educados para llevar sus niños a centro de salud asistencial más cercano lo antes posible.

S. dysenteriae es una bacteria delicada que no resiste condiciones adversas (p. ej., calor y sequedad); se recomienda la siembra inmediata, preferentemente al lado del enfermo (7). La falla en aislar *S. dysenteriae* tipo 1 de muestras de heces disentéricas durante este brote podrían atribuirse a la demora de la siembra de las muestras, carencia de medios apropiados de transporte, y tratamiento con antibióticos antes que las muestras de heces fueran obtenidas. Aún con la inoculación directa de especímenes de heces en salas de pediatría, el resultado de las HUS brindaron un bajo rendimiento de *S. dysenteriae* tipo 1 (8,9).

El tratamiento de BD debido a *S. dysenteriae* tipo 1 con ampicilina puede precipitar el HUS. Sería valioso evaluar retrospectivamente esta asociación en otros países donde se informan tanto la disentería debida a *S. dysenteriae* tipo 1 como el HUS.

Abdulaziz A. A. Bin Saeed, Hassan E. El Bushra, Nasser A. Al-Hamdan

Field Epidemiology Training Program,
Department of Preventive Medicine, Ministry of
Health, Riyadh, Kingdom of Saudi Arabia

Referencias

1. Neild GH. Haemolytic uraemic syndrome in practice. *Lancet* 1994;343:398-401.
2. Robson WLM, Leung AKC, Kaplan BS. Hemolytic uremic syndrome. *Curr Prob Pediatr* 1993;25:16-33.
3. Butler T, Islam MR, Azad MAK, Jones PK. Risk factors for development of hemolytic uremic syndrome during shigellosis. *J Pediatr* 1987;110:894-7.
4. Al-Qarawi S, Fontaine RE, Al-Qahtani MS. An outbreak of hemolytic uremic syndrome associated with antibiotic treatment of hospital inpatients for dysentery. *Emerging Infectious Diseases* 1995;1:138-40.
5. Kher K, Hussein M. Severe haemolytic syndrome: report of a child treated with fresh frozen plasma infusions and dialysis. *Saudi Med J* 1988;9:205-7.
6. Bennish ML, Salam MA, Hussein MA, Myaux J, Khan EH, Chakraborty J, et al. Antimicrobial resistance of *Shigella* isolates in Bangladesh, 1983-1990: increasing frequency of strains multiply resistant to ampicillin, trimethoprim sulfamethoxazole, and nalidixic acid. *Clin Infect Dis* 1992;14:1055-60.
7. Keusch GT, Formal SB, Bennish M. Shigellosis. In: Warren KS, Mahmoud AAF, eds. *Tropical and geographical medicine* 2nd ed. New York: McGraw-Hill, 1990:760.
8. Khin-Maung-U, Myo-Khin, Tin-Aye, Myo-Min-Aung, Soe-Soe-Aye, Thane-Oke-Kyaw-Myint, et al. Clinical features, including hemolytic uremic syndrome, in *Shigella dysenteriae* type 1 infection in children of Rangoon. *J Diarrhoeal Dis Res* 1987;3:175-7.
9. Srivastava RN, Moudgil A, Bagga A, Vasudev AS. Hemolytic uremic syndrome in children in northern India. *Pediatr Nephrol* 1991;5:284-8.

Cólera Epidémico en el Nuevo Mundo: Traduciendo la Epidemiología de Campo en Nuevas Estrategias de Prevención

El cólera, una devastadora enfermedad diarreica, se ha difundido a través del mundo en pandemias recurrentes desde 1817. La séptima y la pandemia en proceso comenzaron en 1961 cuando el biotipo El Tor de *Vibrio cholerae* O1 surgió en Indonesia. Esta pandemia se diseminó a través de Asia y Africa y finalmente alcanzó América Latina al inicio de 1991 (1). Después de epidemias explosivas en la costa del Perú, se esparció rápidamente y continúa a lo largo de América Latina (Figura 1). A causa de la subinformación, los más de 1.000.000 de casos de cólera y 10.000 muertes informadas en América Latina desde 1994 (Tabla 1) (2) representan solamente una fracción pequeña del número real de infecciones. La caracterización molecular de *V. cholerae* O1 de cepas desde el Perú han mostrado que no se comparan con cepas de ninguna otra parte en el mundo; por lo tanto, la fuente de las cepas epidémicas Peruanas permanece desconocida (3). Además, otras cepas han aparecido en América Latina. Por lo menos una de estas, resistente a múltiple drogas antimicrobianas, fueron primero identificadas en México y en otras partes del mundo a mediados de 1991 y ha sido diseminada ampliamente a lo largo de Centroamérica (4). La introducción de cepas en áreas nuevas ilustra el traslado global rápido de patógenos. *V. cholerae* O139 Bengal, que surgió como una causa nueva de cólera epidémico en Asia en 1992, podría aparecer también en América Latina (5).

Tales introducciones no son fáciles prevenir, porque ellas pueden seguir la llegada de viajeros que no son conscientes de su infección o de buques que llevan agua contaminada de lastre. La llave para controlar el cólera epidémico consiste en limitar su diseminación tomando las medidas que prevengan su transmisión continua.

Una medida podría ser el uso de una vacuna efectiva y barata para brindar protección duradera; sin embargo, tal vacuna aún no existe, aunque se está progresando en el desarrollo de ella (6-8). Otra medida es interrumpir la transmisión de modo que el organismo causante nunca alcance al hospedador humano. Este enfoque a la prevención exitosamente controló muchas enfermedades epidémicas en el mundo industrializado, incluyendo el cólera, la fiebre tifoide, plaga, y malaria, antes que las vacunas o los antibióticos fueran desarrollados. Sobre el último siglo, una gran infraestructura de ingeniería, construida en naciones industrializadas, ha brindado el tratamiento seguro de efluentes y agua para casi toda la gente en estas naciones y

ha hecho la transmisión de cólera en esos países sumamente improbables. A pesar de casos esporádicos a lo largo de la Costa de Golfo de EE.UU. y una repetida introducción de los organismos por viajeros, el cólera epidémico no ha ocurrido en los Estados Unidos desde el siglo diecinueve (9,10).

Para prevenir el cólera mediante la interrupción de la transmisión del organismo al hospedador, es importante comprender cabalmente como las bacterias se transmiten. John Snow demostró la transmisión hídrica de cólera durante una gran epidemia en Londres en 1856 (11). Él y muchos otros han sospechado que otras rutas de transmisión son también importantes. Investigaciones epidemiológicas durante la séptima pandemia han documentado una variedad de vías específicas de agua y alimento por la que las bacterias alcanzan al hospedador, alguna de las cuales fueron nuevas e insospechadas (12). El biotipo El Tor de *V. cholerae* O1, por ejemplo, se multiplica rápidamente en alimentos húmedos de acidez neutra (13). Esta bacteria también persiste en el ambiente de estuarios en nichos que son pobremente conocidos pero pueden involucrar al plancton del que se alimentan los mariscos. Esto significa que los mariscos crudo pueden contaminarse naturalmente antes de su cosecha. Comprender estas vías de transmisión en forma detallada ha sido central para idear las medidas de control exitoso para bloquearlos. Por ejemplo, el consejo de beber sólo agua hervida o enfrascada sería de poco uso en brotes donde la fuente realmente contaminada era alimentaria, tal como marisco o sobras de arroz. En por lo menos una ocasión, tal consejo realmente empeoró la situación porque el agua embotellada estaba en sí mismo contaminada (14).

Cuando el cólera epidémico apareció en América Latina, después de una ausencia de más de 100 años, nosotros condujimos una serie de ocho investigaciones rápidas de campo en colaboración con autoridades nacionales de salud pública y la Pan-American Health Organization para definir las vías de transmisión de la enfermedad y las prioridades para la prevención. Conducidas en diversos lugares entre Febrero 1991 y Agosto 1993, estas investigaciones orientaron los esfuerzos iniciales de prevención de la emergencia y el desarrollo de medidas mantenidas de prevención (Tabla 2) (15-21).

El mismo método caso-control se usó para cada investigación. Primero entrevistamos unos pocos pacientes con gran detalle sobre qué ha-

bían ingerido en los 3 días antes de llegar a enfermarse, sondeando para vehículos potenciales o conocidos de cólera. Entonces construimos un cuestionario normalizado de entrevista que preguntó sobre exposiciones posibles. Usando este cuestionario, entrevistamos pacientes que se recuperan del cólera así como también personas sanas de la misma edad y sexo que vivían en el mismo vecindario. Por comparación de la frecuencia de respuestas negativas y positivas entre las personas enfermas y sanas, podríamos identificar las exposiciones más fuertemente asociadas con la enfermedad. Por ejemplo, si 25 de 35 pacientes, pero sólo 5 de 35 controles equiparados, informan haber comido mango cortado de los vendedores callejeros en los 3 días antes del comienzo de la enfermedad, la probabilidad de observar esta diferencia en proporciones por casualidad solamente es 0.000045, y la relación de exposición de la odds de es 15, una medida de la fuerte asociación entre la enfermedad y consumo de mangos cortados. Cuando la enfermedad está estadísticamente asociada con más de una de exposición, el análisis multivariable puede identificar factores de riesgo verdaderamente independientes. En el ejemplo de arriba, «comiendo alimento desde un vendedor callejero» no sería independiente de «comiendo mango cortado» si uno comúnmente consigue mango cortado desde un vendedor callejero. Este método de caso-control puede rápidamente efectuarse en el campo a costo bajo.

Las investigaciones mostraron que el cólera ha sido transmitido por varios mecanismos distintos. La ruta predominante de transmisión en un lugar determinado depende principalmen-

te del grado de saneamiento ya logrado. Por lo tanto, se necesita un enfoque multifacético para la prevención. Las medidas de emergencia, tal como el consejo de hervir agua potable o de calentar todos los alimentos de vendedores callejeros, son difíciles de mantener a causa de su incomodidad y alto costo. Además, el costo de construir sistemas a gran escala de saneamiento y tratamiento de agua es extraordinario, estimado en unos \$200 billones para toda América Latina (22). El desafío de prevención de cólera trata de idear alternativas de bajo costo que son tanto efectivas como sustentables.

La transmisión hídrica fue identificada en siete de las ocho investigaciones. En tres de estos, el agua implicada provenía de sistemas municipales o de camiones tanque que la obtenida desde sistemas municipales. El agua distribuida a través de sistemas municipales de agua pobremente mantenidos puede estar contaminada por aguas residuales a causa de cañerías rotas, reducciones frecuentes de presión, y la carencia de desinfectante cloro residual en el agua. En países en desarrollo, el agua está rara vez disponible las 24 horas del día y por lo tanto es comúnmente almacenada en el hogar, donde posteriormente puede ocurrir la contaminación fácilmente. Por ejemplo, cuando medimos el aumento en la contaminación del agua distribuida y almacenada en Trujillo, Perú, los conteos de coliformes fecales, un índice de la contaminación de heces, fueron 1/100 ml en el agua recolectada de buena fuente, 2/100 ml en canillas públicas, y 20/100 ml en el agua almacenadas en el hogar (13). En cuatro investigaciones, el agua implicada fue recolectada de ríos o estanques, donde la contaminación directa de heces fue probable. Prácticas protectivas específicas también fueron notadas en estas investigaciones, incluyendo tratamiento del agua en el hogar por ebullición o clorinando, usando un recipiente de boca pequeña para almacenar agua, vertiendo agua fuera del recipiente de almacenaje más que introduciendo en el una taza, y teniendo jabón de mano en el hogar. En una de investigación sobre el Amazona, encontramos que la práctica común local de agregar jugo de cítricos al agua para mejorar su gusto era protectora porque el ácido en la fruta mató a las bacterias *Vibrio* (14). Esta observación brindó a las autoridades locales una nueva, barata, e inmediatamente disponible medida emergencia para el control.

La primer etapa de prevención, entonces, es brindar agua potable segura. Como resultado de los hallazgos anteriores, hemos desarrollado y probado métodos baratos y simples de desinfección almacenados de agua doméstica que prevendría también otras enfermedades transmitidas por la misma ruta. Un ensayo piloto en un área periurbana de Bolivia mostró que desinfecte-

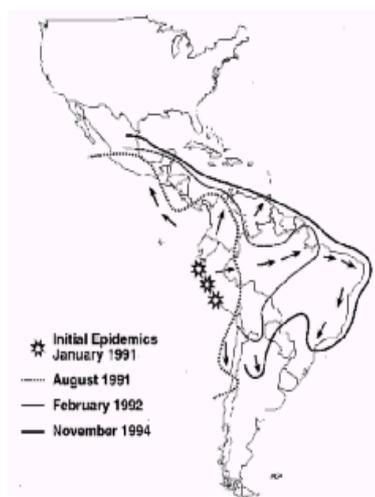


Figura 1. Distribución geográfica del cólera epidémico en Latinoamérica en el tiempo. Las líneas representan el frente de avance de la epidemia en diferentes fechas. A mediados de 1995, todos los países de Latinoamérica excepto Uruguay han informado caso; ningún caso ha sido informado en el Caribe.

tando el agua familiar con una solución de hipoclorito de calcio y almacenando en un recipiente seguro de boca estrecha fue aceptable en una comunidad de Indios Aymaras (20). El cumplimiento de medidas tales como la clorinación de agua almacenada, fue alta entre familias que usan estos métodos. La concentración de bacterias *Escherichia coli* en el agua almacenada, una medida de contaminación fecal, fue significativamente más baja en hogares que usaron estos métodos que en hogares vecinos que usaron métodos de manejo de agua tradicional (23). Un ensayo de campo en la zona rural de Bolivia mostró que los aldeanos pueden generar su propia solución de desinfectantes son el uso de un simple aparato electrolítico (24); con el desinfectante y el recipiente especial de agua los aldeanos proveyeron agua limpia en sus hogares. Los hogares que usaron estos métodos tuvieron 40% menos episodios de diarrea que las familias vecinas seleccionadas al azar quienes usaron métodos de manipulación de agua tradicionales. La combinación de desinfección en el punto-de-uso y los recipientes de almacenaje de agua más seguros podrían tener efectos amplios, incluyendo la facultad a nivel local para la producción de agua potable, alimentos más seguros para niños, y nuevas microindustrias para la producción de agua y contenedores de soluciones de desinfectante (25). El análisis de costo-beneficio indica que esta estrategia es económicamente viable si previene más de 20% de las enfermedades diarreicas (26). Desinfectantes baratos ahora están siendo fabricados para este fin en Ecuador. En Colombia, el número de casos de cólera han disminuido dramáticamente desde fines de 1992 cuando desinfectante de cloro en tabletas se distribuyeron para tratar el agua familiar.

La segunda ruta importante de la transmisión de cólera es el alimento contaminado en el mercado o el hogar. Esto incluye alimento y bebidas comercializadas por vendedores callejeros, arroz sobrante, frutas y vegetales sin lavar. Esta fue una ruta importante en cuatro de las ocho áreas investigadas, incluyendo la Ciudad de Guatemala, donde no había evidencia de transmisión hídrica (21). Los alimentos y las bebidas adquiridas a vendedores callejeros son una constante en la vida urbana a lo largo de el mundo en desarrollo; se preparan frecuentemente de maneras no higiénicas y son entonces mantenidas a temperatura ambiente durante horas, que permiten la multiplicación bacteriana rápida. Otros problemas asociados con alimento y la bebida de los vendedores callejeros incluyeron el uso de hielo inseguro para enfriar bebidas y bebidas congeladas hechas en los hogares de las vendedoras. Las sobras de arroz son un medio óptimo de crecimiento para el *V. cholerae* O1 y la ingestión de sobras de arroz sin recalentar fue asociado con

la enfermedad en tres investigaciones. En una de investigación, la enfermedad fue asociada con la ingestión de productos sin lavar que fueron salpicados probablemente con agua fluvial mientras estaban siendo transportado para comercializar en pequeños barcos.

Así, la segunda etapa de la prevención del cólera es mejorar el manejo del alimento, particularmente para alimentos y bebidas vendidas por vendedores callejeros. Muchos países en América Latina han comenzado a educar a los vendedores callejeros en la seguridad alimentaria básica y fundamental y vincular esta educación a licencias (27). Por sí mismo, sin embargo, la educación no puede mejorar la seguridad alimentaria si no hay disponible agua limpia para preparar alimentos y bebidas y el lavado de manos y recipientes con agua y jabón no son rutina. Nosotros estamos probando a campo una estrategia combinada de desinfección en el punto-de-uso, lavado de manos con jabón, y el uso de un recipiente de agua de bebida especial para mejorar la calidad microbiana de bebidas vendidas por vendedores callejeros. Además los vendedores callejeros están respondiendo a la demanda del cliente, por lo tanto enseñando a los consumidores a buscar vendedores callejeros que estén visiblemente practicando una mejor higiene puede reforzarse las condiciones de higiene. Además de estos esfuerzos para mejorar los alimentos vendidos en la calle, las autoridades de salud deberían aconsejar al público recalentar las sobras de arroz, así como lavar las frutas y vegetales antes de comer. En Santiago, Chile, la sospecha que el cólera fue ocasionado por vegetales regados con líquidos cloacales frescos condujo a una prohibición contra esta práctica; la prohibición no sólo previno la transmisión del cólera por esta vía, sino que también disminuyó la incidencia de la fiebre tifoidea y la hepatitis A dramáticamente (28).

La transmisión mediante mariscos (identificada en dos de las ocho investigaciones) es una tercera vía importante de transmisión del cólera, distinta a otros mecanismos de origen alimenticio, porque requiere estrategias diferentes de prevención. Una investigación implicó tanto mariscos crudos como cangrejos cocidos y otra mariscos cocidos comidos sin recalentar. El marisco contaminado también ocasionó tres brotes de cólera asociados a viajes en los Estados Unidos. En el más dramático, por lo menos 75 personas contrajeron cólera después de tomar un vuelo desde América Latina a California (29); la enfermedad fue asociada con la ingestión de ensalada fría de mariscos que fue cargada en el avión en Lima, Perú. Otros dos brotes siguieron al transporte informal de cangrejos cocinados desde Ecuador a los Estados Unidos en maletas de viajeros (30,31). Las peces, mariscos y

Tabla 1. Casos de Cólera por país, informados al Pan American Health Organization, 1991 a 1994

Country	Date of first report	Number of reported cases			
		1991	1992	1993	1994
Argentina	Feb. 5, 1992	0	553	2,080	889
Belize	Jan. 9, 1992	0	159	135	6
Bolivia	Aug. 26 1991	206	22,260	10,134	2,710
Brazil	Apr. 8, 1991	2,101	30,054	56,286	49,455
Chile	Apr. 12, 1991	41	73	32	1
Colombia	Mar. 10, 1991	11,979	15,129	230	996
Costa Rica	Jan. 3, 1992	0	12	14	38
Ecuador	Mar. 1, 1991	46,320	31,870	6,833	1,785
El Salvador	Aug. 19, 1992	947	8,106	6,573	11,739
French Guiana	Dec. 14, 1992	1	16	2	NRa
Guatemala	July 24, 1991	3,652	15,686	30,605	4,227
Guyana	Nov. 5, 1992	0	5	66	0
Honduras	Oct. 13, 1991	17	388	2,290	4,965
Mexico	June 13, 1991	2,690	8,162	10,712	4,059
Nicaragua	Nov. 12, 1991	1	3,067	6,631	7,821
Panama	Sept. 10, 1991	1,178	2,416	42	0
Paraguay	Jan. 25, 1993	0	0	3	0
Peru	Jan. 23, 1991	322,562	210,836	71,448	23,887
Suriname	Mar. 6, 1992	0	2	0	0
United States	Apr. 9, 1991	26	103	22	34
Venezuela	Nov. 29, 1991	13	2,842	409	0
Total		391,734	352,300	204,547	112,612

(a) NR = no reports received. Source: ref. 2.

moluscos marinos pueden albergar *V. cholerae* O1 antes que fueran cosechados o pueden estar contaminados por agua de mar usada en las plantas procesadoras cercanas al mar. En áreas donde los mariscos crudos y o mal cocidos son populares, el cólera asociado a mariscos puede ocurrir aun cuando el nivel general de saneamiento e higiene es alta (32). Los vibrios sobreviven la cocción suave y puede crecer consecutivamente si el marisco es mantenido por muchas horas antes de ingerirse (33).

La prevención del cólera asociada a mariscos a largo plazo depende de mantener libres los lechos de cosecha de agua de cloacas y mejorar el saneamiento en las plantas de procesamiento. En áreas costeras donde el organismo persiste en el ambiente, aún en la ausencia de contaminación de heces, la educación para desalentar el consumo de marisco crudo o pobremente cocido es necesario también. La cocción completa brinda la mayor seguridad, pero es resistido a veces por poblaciones locales por razo-

nes culturales. El «Cebiche,» un plato latinoamericano popular preparado con mariscos que están macerados en jugo cítrico por períodos variables de tiempo, es un caso puntual. La prolongada maceración en líquido ácido es probablemente una forma de inactivar vibrios si el ácido puede penetrar a lo largo de la pulpa y órganos profundos del pescado o marisco (34). Una evaluación adicional de este enfoque es necesaria, pero por el momento, alentar el uso de recetas de cebiche que brinden suficiente tiempo de maceración puede ser una intervención práctica.

En América Latina, como en otras partes del mundo, las investigaciones epidemiológicas de campo del cólera han definido las rutas locales de transmisión, identificado y precisado puntos de control insospechados, y se han cuantificados los efectos de medidas de emergencia. Los resultados de investigaciones también han generado estrategias específicas de control dirigidas para bloquear las rutas predominantes. Si bien

Tabla 2. Mecanismos de transmisión del cólera epidémico en America Latina, determinado en investigaciones epidemiológicas de ocho brotes, 1991-1993(a)

Mecanismo de transmisión	Perú			Ecl Gua Urt 7/9'
	Trujillo Urbana 3/91 (15)	Piura Urbana 3/91 (17)	Iquitos Urbana 7/91 (17)	
Origen/Agua				
Municipal	+	+		
Superficie			+	
Poner manos en jarra/agua	+	+		
Origen/alimento				
Vendedores callejeros alimento		+		
Vendedores callejeros bebidas		+		
Vendedores callejeros hielo		+		
Leftover rice		+	+	
Frutas/vegetales			+	
Mariscos				
Mariscos crudos				
Mariscos cocidos				

(a) Número de referencia entre paréntesis

(b) Datos del CDC no publicados.

este retrato exacto de transmisión es complejo, está siendo traducido en la acción y el cambio. Los antiguos déficits en la infraestructura urbana básica y la necesidad de nuevos esfuerzos para corregirlos no ha sido nunca más evidente (35,36). Las estrategias de trabajo de prevención incluyen mejores recipientes de almacenaje de agua domésticos, desinfección de agua en el punto-de-uso, atención a la educación e higiene de vendedores callejeros, y modificaciones simples de recetas tradicionales. Muchas otras enfermedades son transmitidas por estas mismas fuente hídrica y vías alimentarias, por lo tanto estas medidas de control pueden prevenir otras infecciones además del cólera. Si se retrasara demasiado tiempo el mejoramiento de la seguridad y calidad del agua, el cólera epidémico alimentario puede tener un impacto de largo alcance sobre la salud pública de América Latina.

Robert V. Tauxe, M.D., M.P.H., Eric D. Mintz, M.D., M.P.H., Robert E. Quick, M.D., M.P.H.

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

Referencias

- Centers for Disease Control. Cholera Peru, 1991. MMWR 1991;40:108-9.
- Pan-American Health Organization. Cholera in the Americas. Epidemiol Bull 1995;16:11-5.
- Wachsmuth IK, Evins GM, Fields PI, Olsvik, Popovic T, Bopp CA, et al. The molecular epidemiology of cholera in Latin America. J Infect Dis 1995;167:621-6.
- Evins GM, Cameron DN, Wells JG, Greene KD, Popovic T, Giono-Cerezo S, et al. The emerging diversity of the electrophoretic types of *Vibrio cholerae* in the Western Hemisphere. J Infect Dis 1995;172:173-9.
- Ramamurthy T, Garg S, Sharma R, Bhattacharya SK, Nair GB, Shimada T, et al. Emergence of a novel strain of *Vibrio cholerae* with epidemic potential in southern and eastern India. Lancet 1993;341:703-4.

6. Mekalanos JJ, Sadoff JC. Cholera vaccines: fighting an ancient scourge. *Science* 1994;265:1387-9.
7. Sanchez JL, Vasquez B, Begue RE, Meza R, Castellares G, Cabezas C, et al. Protective efficacy of oral whole-cell/recombinant-B-subunit cholera vaccine in Peruvian military recruits. *Lancet* 1994;344:1273-6.
8. Levine MM, Tacket CO. Recombinant live oral vaccines. In: Wachsmuth IK, Blake PA, and Olsvik, editors. *Vibrio cholerae and Cholera*. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1994:395-413.
9. Rosenberg CE. The cholera years: The United States in 1832, 1849, and 1866. Chicago: University of Chicago Press, 1987.
10. Blake PA. Epidemiology of cholera in the Americas. *Gastroenterol Clin North Am* 1993;22:639-60.
11. Snow J. On the mode of communication of cholera. The Commonwealth Fund. London: Oxford University Press, 1936.
12. Mintz ED, Popovic T, Blake PA. Transmission of *Vibrio cholerae* O1. In: Wachsmuth IK, Blake PA, and Olsvik O, editors. *Vibrio cholerae and cholera*. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1994:345-56.
13. Kolvin JL, Roberts D. Studies on the growth of *Vibrio cholerae* biotype El Tor and biotype classical in foods. *J Hyg (Cambridge)* 1982;89:243-52.
14. Blake PA, Rosenberg ML, Florencia J, Costa JB, Quintino L do P, Gangarosa EJ. Cholera in Portugal, 1974. II. Modes of transmission. *Am J Epidemiol* 1977;105:344-8.
15. Swerdlow DL, Mintz ED, Rodriguez M, Tejada E, Ocampo C, Espejo L, et al. Waterborne transmission of epidemic cholera in Trujillo, Peru: lessons for a continent at risk. *Lancet* 1992;340:28-32.
16. Ries AA, Vugia DJ, Beingolea L, Palacios AM, Vasquez E, Wells JG, et al. Cholera in Piura, Peru: a modern urban epidemic. *J Infect Dis* 1992;166:1429-33.
17. Mujica OJ, Quick RE, Palacios AM, Beingolea L, Vargas R, Moreno D, et al. Epidemic cholera in the Amazon: The role of produce in disease risk and prevention. *J Infect Dis* 1994;169:1381-4.
18. Weber JT, Mintz ED, Cañizares R, Semiglia A, Gomez I, Sempértegui R, et al. Epidemic cholera in Ecuador: multidrug resistance and transmission by water and seafood. *Epidemiol Infect* 1994;112:1-11.
19. Quick RE, Thompson BL, Zuniga A, Dominguez G, de Brizuela EL, de Palma O, et al. Epidemic cholera in rural El Salvador: risk factors in a region covered by a cholera prevention campaign. *Epidemiol Infect* 1995;114:249-55.
20. Gonzales O, Aguilar A, Antunez D, Levine W. An outbreak of cholera in rural Bolivia: rapid identification of a major vehicle of transmission. 32nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Anaheim, 1992. Washington, DC: American Society for Microbiology 1992; Abstract 937.
21. Koo D, Aragon A, Moscoso V, Gudiel M, Bietti L, Carrillo N, et al. Epidemic cholera in Guatemala, 1993: transmission of a newly introduced epidemic strain by street vendors. *Epidemiol Infect* 1995; (in press).
22. de Macedo CG. Presentation of the PAHO regional plan. Proceedings of the Conference: Confronting cholera, the development of a hemispheric response to the epidemic; 1991 Jul 8-9; Miami: University of Miami, 1991;39-44.
23. Quick R, Venczel L, Gonzales O, Damiani E, Highsmith A, Espada A, et al. Impact of narrow-necked water vessels and home chlorination on fecal coliform and *E. coli* counts in drinking water. 33rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New Orleans, 1993. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1993.
24. Quick R, Venczel L, Mintz E, Bopp C, Soletto L, Bean N, et al. Diarrhea prevention in Bolivia through safe water storage vessels and locally-produced mixed oxidant disinfectant. 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, 1995. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1995; Abstract 1347.
25. Mintz ED, Reiff FM, Tauxe RV. Safe water treatment and storage in the home: a practical new strategy to prevent waterborne disease. *JAMA* 1995;273:948-53.
26. Miller M, Quick R, Mintz E, Tauxe R, Teutsch S. Solid stools and solvent citizens: an effective solution for preventing diarrhea in developing countries. 34th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Orlando, 1994. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1994. Abstract 1244.
27. Arambulo P, Almeida CR, Cuellar J, Bellotto AJ. Street food vending in Latin America. *Bull PAHO* 1994;28:244-54.
28. Alcayaga S, Alcagaya J, Gassibe P. Changes in the morbidity profile of certain enteric infections after the cholera epidemic. *Rev Chil Infect* 1993;1:5-10.
29. Centers for Disease Control and Prevention. Cholera associated with an international airline flight, 1992. *MMWR* 1992;41:134-5.
30. Finelli L, Swerdlow D, Mertz K, Ragazzoni H, Spitalny K. Outbreak of cholera associated with crab brought from an area with epidemic disease. *J Infect Dis* 1992;166:1433-5.
31. Centers for Disease Control. Cholera New York, 1991. *MMWR* 1991;40:516-8.
32. Lowry PW, Pavia AT, McFarland LM, Peltier BH, Barrett TJ, Bradford HB, et al. Cholera in Louisiana: widening spectrum of seafood vehicles. *Arch Intern Med* 1989;149:2079-84.
33. Blake PA, Allegra DT, Snyder JD, Barrett TJ, McFarland L, Caraway CT, et al. Cholera a possible endemic focus in the United States. *N Engl J Med* 1980;302:305-9.
34. Mata L. Efecto del jugo y de la pulpa de frutas acidas sobre el *Vibrio cholerae*. In: El Cólera: Historia, prevención y control. San José, Editorial Universidad Estatal a Distancia - Editorial de la Universidad de Costa Rica, 1992, 275.
35. Sepulveda J, Gomez-Dantes H, Bronfman M. Cholera in the Americas: an overview. *Infection* 1992;20:243-8.
36. Witt VM, Reiff FM. Environmental health conditions and cholera vulnerability in Latin America and the Caribbean. *J Public Health Policy* 1991;12:450-63.

¿El Virus del Serogrupo Bunyamwera norteamericano es el Agente Etiológico de Fallas del Sistema Nervioso Central Congénitas Humanas ?

En 1941 Gregg brindó la primer evidencia que el virus de la Rubéola (familia *Togaviridae*, género *Rubivirus*) ocasiona fallas congénitas humanas (1). Aunque la infección por el virus de la rubéola comúnmente ocasiona una enfermedad leve que comprende fiebre y salpullido, las epidemias de rubéola han sido asociadas con fallas congénitas en niños de mujeres quien fueron infectadas durante el primer trimestre del embarazo (2). El riesgo de infección de rubéola en el útero fue reducido por la introducción de vacunas efectivas y seguras para mujeres en edad de criar niños. Las anomalías congénitas en fetos o rumiantes neonatales también se relacionan con la exposición de hembras preñadas a virus diversos, incluyendo el virus de la diarrea viral bovina (familia *Togaviridae*, género *Pestivirus*), el virus mantenido por artrópodos del bluetongue «lengua azul» (familia *Reoviridae*, género *Orbivirus*), el virus de *Wesselsbron* (familia *Flaviviridae*, género *Flavivirus*), el virus de la fiebre del Valle de Rift (familia *Bunyaviridae*, género *Phlebovirus*). Las infecciones de ganado con estos virus pueden producir bajos-títulos de viremia con ninguna enfermedad clínica evidente, o altos-títulos de viremia y enfermedad clínica severa en la hembra. En las infecciones del útero puede resultar en malformaciones del feto en desarrollo, muerte fetal con reabsorción, momificación, o aborto. Los rumiantes recién nacidos pueden mostrar diversos defectos musculoesqueléticos y del sistema nervioso central, incluyendo un síndrome de artrogriposis con hidroencefalía (AGH).

Los virus del serogrupo Bunyamwera (familia *Bunyaviridae*, género *Bunyavirus*) han sido aislados de humanos, y algunos, incluyendo los virus de Cache Valley (CV) y Tensaw (TEN), han sido aislados de grandes mamíferos sintomáticos y asintomáticos (11). Los anticuerpos anti virus de CV y a otros virus del serogrupo Bunyamwera son frecuentes en el ganado y mamíferos grandes silvestres y en humanos en el Hemisferio Occidental desde Alaska a Argentina (11). Los virus de este serogrupo son aislados primariamente de mosquitos de los géneros *Aedes* y *Anopheles*. Estos virus tienen distribuciones geográficas focales, aunque algunos se encuentran en grandes extensiones. El virus de CV, un bunyavirus común norteamericano, ha sido aislado principalmente de mosquitos de los géneros *Culiseta*, *Aedes*, y *Anopheles*. La distribución geográfica

de este virus incluye todo América del Norte, exceptuando los estados del extremo sudeste y sur de México (11). El virus TEN, también fue aislado de mosquitos de los géneros *Anopheles* y *Aedes* en el sudeste de los Estados Unidos, es el único representante conocido del serogrupo Bunyamwera, probablemente a causa del rango del vector principal y de los hospedadores vertebrados; la exclusión mutua de estos dos virus probablemente ocurre a causa de la protección cruzada entre ellos (12).

Asociaciones de infección serológica y temporal con el virus de CV y malformaciones congénitas, incluyendo primariamente AGH, fueron observados en ovejas cerca de San Angelo, Tejas, entre Diciembre de 1986 y Febrero de 1987, sugiriendo que este virus ocasiona AGH (13). Brotes subsiguientes de defectos congénitos similares ocurrieron en ovejas en Illinois en 1988 (J. Pearson, com. pers.) y en Dakota del Norte, Pensilvania, Maryland, Michigan, y Nebraska en 1986 y 1987 (14). Anticuerpos al virus de CV (pero no a otros virus) fueron encontrados para correlacionar significativamente con la ocurrencia de AGH y otras anomalías congénitas durante el brote de Tejas (15, 16), y anticuerpo IgM al virus de CV fue detectado en neonatos libres de calostro con AGH (C.H. Calisher, datos inéditos). (Ni la IgM ni la IgG maternal cruza la placenta en ovejas; por lo tanto, los anticuerpos en fetos o en neonatos antes que ellos recibieran calostro indica exposición fetal al agente infeccioso (17).) En 1976, anticuerpos al virus de CV fueron detectados en el suero del ganado que habían liberado terneras con AGH en Saskatchewan, Canadá, en 1975; sin embargo, la prevalencia de anticuerpos al virus de CV en la población vacuna de esa área no fue investigado (R.E. Shope, com. pers.)

En Tejas, en 1981, el virus de CV fue aislado de unas ovejas enfermas y de una vaca sana en una manada con problemas reproductivos (18). Este virus también fue aislado en Tejas en 1988 de unas ovejas sentinel en pastura donde un brote de defectos congénitos había ocurrido en 1986 a 1987. Estos datos históricos sugieren que los virus CV relacionados con malformaciones congénitas pueden estar más difundidas que lo que ha sido reconocido. Las infecciones experimentales han brindado evidencia adicional que el virus de CV ocasiona muerte embrionaria y múltiples malformaciones congénitas de ovejas (19)

y ganado (J. Edwards, com. pers.). No ha sido informada ninguna asociación del virus TEN y enfermedad en el ganado, animales silvestres, o humana. Para determinar si la infección con virus del serogrupo Bunyamwera selecto, CV y TEN, están asociados con ciertas fallas congénitas humanas, una seroevaluación fue realizada con muestreos de suero de madres de niños con microcefalia o macrocefalia, y los resultados fueron comparados con aquellos de edad y ubicación equiparados con controles. Los resultados, informados aquí, brindaron la primer evidencia que estos virus del serogrupo Bunyamwera pueden ser agentes etiológicos de ciertas fallas congénitas del sistema nervioso central humano.

Dos grupos de 500 muestras de suero humanos cada uno se seleccionaron al azar de una colección almacenada en el National Institutes of Health (NIH), Bethesda, Maryland y analizados para anticuerpos neutralizantes.

Estos muestreos fueron parte de una colección de especímenes de sueros obtenidos entre 1959 y 1964, al parto o post partum, (de cerca de 50.000 mujeres matriculadas bajo protocolos definidos en un estudio prospectivo de síndrome de rubéola congénita). Las muestras habían sido recolectadas de todas las mujeres embarazadas cuidadas en una institución particular o de mujeres accidentalmente seleccionadas para usar el último dígito de su número de inscripción de hospital. Para una primera serie de pruebas, los muestreos fueron seleccionados desde 200 madres de niños con macrocefalia (tamaño de cabeza por lo menos dos desviaciones standard arriba de la media) y de 50 madres de niños con microcefalia (tamaño de cabeza por lo menos dos desviaciones standard por debajo de la media). El espécimen inicial de madres con los respectivos defectos fueron seleccionadas para la prueba. Un número igual de madres de bebés sin defectos obvios del sistema nervioso central fueron seleccionadas como controles, que fueron equiparados en edad (± 2 años) y equiparados en el sitio, fueron registrados para el estudio en el mismo mes, y fueron de la misma raza como madres de niños con macrocefalia o microcefalia. Las muestras de Suero que comprendieron este primer grupo habían sido recolectadas de mujeres embarazadas en Boston, Massachusetts (104), Providence, Rhode Island (20), New York, New York (72), Philadelphia, Pennsylvania (36), Baltimore, Maryland (38), Buffalo, New York (50), Minneapolis, Minnesota (42), Charlottesville, Virginia (38), Memphis, Tennessee (52), New Orleans, Louisiana (36), y Portland, Oregon (12); estos fueron analizados para anticuerpos neutralizantes a ocho bunyavirus (Tabla 1).

Unas 500 muestras adicional fueron probadas; 250 muestras pareadas, seleccionados como arriba, desde la misma colección del archivo, de cada dos mujeres de Boston (120), Buffalo

(40), New Orleans (8), Ciudad de New York (46), Baltimore (8), Charlottesville (12), y Minneapolis (16), incluyendo controles (seleccionados como arriba). Estos fueron sólo analizados buscando anticuerpos neutralizantes contra el virus de CV, para seguir los resultados de las pruebas con el primer conjunto de muestras.

Una muestra de cada una de estas mujeres había sido recolectada en el primer trimestre del embarazo y la segunda había sido recolectada luego de por lo menos de tres meses. Las muestras de suero fueron almacenadas congeladas a -20°C hasta que fueron enviados en hielo seco (-70°C) a los Centers for Disease Control laboratory at Fort Collins, Colorado.

Veintinueve de las primeras 500 muestras de suero analizadas contenían anticuerpos neutralizantes contra CV, 29 tenían anticuerpo contra TEN, 29 contra Jamestown Canyon, 26 contra La Crosse, nueve contra Lokern, y seis contra el virus de Buttonwillow. Ninguno tenía anticuerpos contra los virus de Main Drain o Mermet. No se observaron diferencias importantes en las prevalencias de anticuerpo contra los virus de La Crosse, Jamestown Canyon, Lokern, y Buttonwillow entre madres de infantes microcefálicos y macrocefálicos y controles equiparados en edad y ubicación (Tabla 1). Los casos no fueron revisados para otros defectos.

La prevalencia de anticuerpos contra el virus de CV en madres de infantes microcefálicos no fue significativamente diferente de la prevalencia de tales anticuerpo en su control equiparado, pero la presencia de anticuerpos contra el virus de CV en madres se correlacionó significativamente con macrocefalia en sus infantes (χ^2 , d.f.=1, $n=400$, 4.797 $p < 0.05$) (Tabla 1).

Ninguna de las muestras con anticuerpos neutralizantes al virus CV o TEN (títulos en el rango desde 10 a 80) tuvieron anticuerpos IgM. Para determinar si había diferencias estadísticamente significativas entre prevalencias de anticuerpo anti virus CV o TEN en madres con infantes macrocefálicos y en controles equiparados en edad y sitio, fue usado el chi-cuadrado de McNemar's. No se encontró diferencia significativa para la presencia de anticuerpo al virus CV ($p > 0.05$), pero la presencia de anticuerpo al virus TEN ($p < 0.05$) o de anticuerpos para tanto el virus CV o TEN ($p < 0.02$) fue relacionada a la ocurrencia de macrocefalia en los infantes de estas madres (Tabla 2).

La tabla 3 resume la presencia de anticuerpos al virus CV y al TEN en mujeres por ubicación del hospital y resultado del nacimiento. Cuando la prevalencia de anticuerpos al virus CV o TEN en estas mujeres fue analizado por el resultado de nacimiento y ubicación, ninguna diferencias estadísticamente significativa fue determinada (no se muestran los datos comparativos).

Cuando el segundo conjunto de 500 muestras (250 muestras pareadas en embarazo temprano y tardío) fue analizado, las muestras de ocho mujeres tuvieron anticuerpos neutralizantes al virus de CV. Ningún cambio significativo diagnósticamente del título fue detectado entre seis pares de muestras, pero aumentos en cuatro veces del título fue detectado en otros dos, (10 a 80, < 10 a 40), indicando infecciones recientes con el virus de CV o con un virus estrechamente relacionados al grupo Bunyamwera. Seis de las ocho mujeres en este grupo con anticuerpo al virus de CV parieron infantes macrocefálicos, incluyendo dos (una en New Orleans y uno en la Ciudad de New York) cuyos especímenes mostraron aumentos en el título al virus de CV.

Estos análisis brindaron la primer evidencia que los virus del serogrupo Bunyamwera en América del Norte estaban asociados con defectos congénitos en humanos: la ocurrencia de macrocefalia en infantes fue correlacionado positivamente con los anticuerpos al virus de CV. Anticuerpos contra el virus TEN y al virus CV o al TEN correlacionaron con microcefalia y con macrocefalia.

La presencia de anticuerpo al virus CV y al TEN correspondió con las distribuciones geográficas conocidas de estos virus dentro de los Estados Unidos. El anticuerpo a cualquiera de estos virus en una mujer que vive en un área donde ese virus no es conocido que ocurra puede reflejar la estrecha relación antigénica y considerable reactividad cruzada de estos virus del serogrupo Bunyamwera (22), diferencias entre cepas locales y prototipos de virus, o el viaje a un área en que el virus ocurre (23). Las dos mujeres con aumentos diagnósticamente importantes en el título de anticuerpos al virus de CV (una de New Orleans, donde el virus TEN ha sido aislado, y una de New York, donde el virus de CV ha sido aislado) son, tanto como sabemos, las primeras dos personas con aumentos de anticuerpos documentados al virus del serogrupo Bunyamwera en América del Norte. Si cada uno de ellas tuvieron una enfermedad asociada no pudo determinarse a partir de los registros. Que entre todas las mujeres analizadas fueron las únicas con alzas en el título de anticuerpo y que ambas dieron nacimiento a infantes macrocefálicos es, al menos, una coincidencia fascinante. Los anticuerpos IgM en infecciones humanas ocasionadas por otro bunyavirus no puede persistir por mucho más que unos pocos meses después de la infección (21); en humanos no han sido detectados anticuerpos IgM contra virus del serogrupo Bunyamwera en América del Norte. Por lo tanto, la ausencia de anticuerpos IgM de especímenes con anticuerpo neutralizante probablemente indica que estas infecciones no

eran agudas, p. ej., ocurrieron meses antes de la recolección de muestras.

Un problema fundamental en establecer una relación entre la infección de mamíferos con virus CV o TEN y las anomalías congénitas acompañadas es la insuficiencia inherente de controles. La presencia de anticuerpos en humanos u otros animales con prole normal no argumenta necesariamente contra la hipótesis que el virus de CV ocasiona defectos congénitos en humanos debido a que la infección podría haber ocurrido antes de la preñez. Además, aun cuando este virus puede ser un agente etiológico de anomalías congénitas, los anticuerpos preexistentes a este virus podría brindar inmunidad para la madre y protege al feto de la infección viral. Así, no puede determinarse a punto fijo si la presencia de anticuerpo al virus es fortuita, o una causa de las anomalías congénitas observadas.

La revisión de registros de NIH para este conjunto relativamente pequeño de muestreos sugirieron que la macrocefalia ocurría algo más frecuentemente cuando en el primer trimestre de preñez incluyó los meses de Abril y Mayo para mujeres que viven en New Orleans (4/16), Memphis (5/16), y Charlottesville (3/12) y a fines del verano-otoño temprano para mujeres que viven en Boston (6/49), Minneapolis (3/11), Portland (2/6), y New York City (9/33). En cada caso, estos períodos coinciden gruesamente con la aparición de poblaciones de mosquitos *Culiseta*, *Aedes*, o *Anopheles*, los vectores de los virus CV y TEN. Sin embargo, el virus de CV no puede implicarse en infecciones en New Orleans porque este virus no se conoce que ocurra allí, aunque el virus TEN lo hace.

Los tamaños de muestreo relativamente pequeño en este estudio permiten la interpretación estadística pero no brindan apoyo suficiente para garantizar declaraciones con respecto a la importancia biológica de los hallazgos; por lo tanto, nosotros consideramos a estos datos meramente preliminares. La determinación de si estos datos tienen mérito, espera de los resultados de estudios adicionales de madres de niños con defectos congénitos y su prole.

Estudios más extensivos son también necesarios para investigar la influencia de la fase gestacional y el desarrollo fetal en los defectos congénitos; establecer relaciones entre el pico de abundancia de artrópodos vectores y el primer trimestre de embarazo; la sucesión de genomas de cepas virales de CV y TEN de áreas geográficas diversas y establecer relaciones entre diferente virulencia y secuencias génicas en el ganado; y desarrollar capacidad diagnóstica para usar anticuerpos monoclonales, ensayos de hibridación, reacción en cadena de la polimerasa, y técnicas de Western blotting.

Dado que muchos miembros de la familia Bunyaviridae ocasionan defectos congénitos en el ganado naturalmente y experimentalmente infectado, o pueden tener tal potencialidad (24,25), sería útil continuar las investigaciones con animales domésticos y en desarrollar modelos de laboratorio para evaluar la teratogenicidad potencialidad para humanos de los virus CV, TEN, y de otros virus de la familia Bunyaviridae.

Es también importante determinar los papeles de los virus CV y TEN en inducir defectos congénitos humanos y las relaciones entre la prevalencia de anticuerpo a los virus CV y TEN, preponderancia de fallas congénitas, y fechas de concepción, todos con respecto a condiciones ambientales locales.

Charles Calisher, Ph.D., * y John Sever, M.D. ^ *

Colorado State University, Fort Collins, Colorado, USA; ^George Washington University Medical Center, Children's National Medical Center, Washington, D.C., USA

Agradecimientos:

Los autores agradecen al Dr. Maneth Gravell y Ms. Dorothy O'Neill, Institutes of Health, Bethesda, Maryland, por seleccionar, clasificar, y enviar las muestras séricas; Sr. Raymond E. Bailey, Centers for Disease Control and Prevention, Fort Collins, Colorado, por el consejo estadístico; Dr. Thomas P.C. Monath, Division of Vector-Borne Infectious Diseases, CDC, Fort Collins, para su aliento y apoyo; y Drs. Barry Beaty, Colorado State University, Fort Collins, and John Edwards, Texas A & M University, College Station, Texas, por sus sugerencias editoriales.

Referencias

1. Gregg N McA. Congenital cataract following German measles in the mother. *Trans Ophthal Soc Austral* 1941;3:35-46.
2. Best JM, O'Shea S. Rubella virus. In: Schmidt NJ, Emmons RW, editors. *Diagnostic procedures for viral, rickettsial and chlamydial infections*, 6th ed. Washington, DC: American Public Health Association 1989:751-95.
3. Oberst RD. Viruses as teratogens. *Vet Clin North Am; Food Anim Prac* 1993;9:23-31.
4. Erasmus BJ. The history of bluetongue. In: Barber TL, Jochim MM, editors. *Bluetongue and related orbiviruses*. New York: AR Liss, 1985:7-12.
5. Calisher CH, Monath TP. *Togaviridae* and *Flaviviridae*: the alphaviruses and flaviviruses. In: Lennette EH, Halonen P, Murphy FA, editors. *Laboratory diagnosis of infectious diseases*, vol. 2. New York: Springer-Verlag, 1988:414-34.
6. Calisher CH, Shope RE. *Bunyaviridae*: the bunyaviruses. In: Lennette EH, Halonen P, Murphy FA, editors. *Laboratory diagnosis of infectious diseases*, vol. 2. New York: Springer-Verlag, 1988:626-46.
7. Kurogi H, Inaba Y, Takahashi E, Sato K, Omori T, Miura Y, et al. Epizootic congenital arthrogryposis-hydranencephaly syndrome in cattle: isolation of Akabane virus from affected fetuses. *Arch Virol* 1976;51:67-74.
8. Kurogi H, Inaba Y, Takahashi E, Sato K, Satoda K, Goto Y, et al. Congenital abnormalities in newborn calves after inoculation of pregnant cows with Akabane virus. *Infect Immun* 1977;17:338-43.
9. Parsonson IM, Della-Porta AJ, Snowdon WA, Murray MD. Congenital abnormalities in foetal lambs after inoculation of pregnant ewes with Akabane virus. *Austral Vet J* 1975;51:585-6.

Tabla 1. Anticuerpo al virus del Cache Valley, Tensaw, La Crosse, Jamestown Canyon, Lokern, o Buttonwillow en madres de infantes microcefálicos o macrocefálicos equiparados a controles.

Anticuerpos al virus	condición del infante	X ² c()
Cache Valley	Microcefalia	3.840(0.05)
	Macrocefalia	4.797(<0.05)
	Either	0.915(>0.20)
Tensaw	Microcefalia	4.891(<0.05)
	Macrocefalia	4.071(<0.05)
	Either	0.329(>0.20)
Cache Valley o Tensaw	Microcefalia	5.983(<0.02)
	Macrocefalia	4.806(<0.05)
La Crosse	Microcefalia	0.211(>0.20)
	Macrocefalia	1.481(>0.20)
Jamestown Canyon	Microcefalia	0.709(>0.20)
	Macrocefalia	0.037(>0.20)
Lokern	Microcefalia	1.010(>0.20)
	Macrocefalia	2.041(>0.10)
Buttonwillow	Microcefalia	2.041(>0.10)
	Macrocefalia	<0.001(>0.20)

Los Bunyavirus usados para todos las pruebas fueron todos prototipos: (Bunyamwera serogrupo) CV (strain 6V-633), TEN (A9-171b), Lokern (FMS-4332), Main Drain (BFS-5015), (California serogrupo) La Crosse (Original), Jamestown Canyon (61V-2235), (Simbu serogrupo) Buttonwillow (A-7956), and Mermat (AV-782). Las muestras fueron estudiadas para anticuerpos por reducción de neutralización en dilución en placa (20). Resumidamente, sueros diluidos y calentados o inactivados C/30 min) fueron agregados a partes iguales con un volumen viral conteniendo aproximadamente 200 unidades formadoras de placa (PFU), lo cual da una concentración final de 100 PFU. Suero humano fresco a la concentración del 8% fue agregado a todas las suspensiones virales. Las mezclas de virus-suero fueron incubadas a 4°C por 18 h, y 0,1 alícuotas de 1 ml fueron agregadas en el centro de un cultivo de células Vero creciendo en placas plásticas de 6 pocillos. Después de un período de adsorción de 45 min. las células fueron cubiertas con un medio conteniendo 2% de agar y fueron incubadas luego por 70 a 75 h a 37 °C en atmósfera de 5% CO₂-95%. Una capa de medio conteniendo 2% agar, y reajo neutro 1:25,000 fue agregado, y las placas fueron nuevamente incubadas hasta la lectura, usualmente entre 12 a 36 h después.

Una muestra de suero fue considerada positiva cuando fue reducida el número de placas a 90% con respecto a la control, el cual tenían un rango de 80 a 150 placas. Las muestras que fueron positivas en el screening (1:10) fueron tituladas a punto final, y el título del suero se tomó como la mayor dilución de suero que redujo el número de placas en un 90%.

Aunque los controles positivos para detectar IgM humana por ELISA de captura no se pudo realizar, las muestras de suero fueron analizadas por una modificación de la técnica publicada para detectar anticuerpos IgM al serogrupo viral California (21). Muestras de suero de ratón o cabra conteniendo IgM anti virus CV o muestras de suero de ratón con anticuerpos conteniendo anticuerpos IgM anti el virus TEN sirvieron como controles positivos y negativos. El análisis estadístico fue realizado mediante chi-cuadrado o chi-cuadrado de McNemar.

Tabla 2. Presencia de anticuerpo al virus del Cache Valley y Tensaw en madres de infantes macrocefálicos y en controles equiparados.

Mothers of macrocephalic infants	No.	Antibody-positive controls	Antibody-negative controls
Antibody to CV virus	16	3	13
No antibody to CV virus	184	5	179
McNemar's test(a)			
Antibody to TEN virus	15	1	14
No antibody to TEN virus	185	5	180
McNemar's test(b)			
Antibody to CV or TEN virus (or both)	19	3	16
No antibody to CV or TEN virus	181	5	176
McNemar's test(c)			

(a) $(13-5)/18 = 3.556$ (d.f. = 1), $p > 0.05$.

(b) $(14-5)/19 = 4.263$ (d.f. = 1), $p < 0.05$.

(c) $(16-5)/21 = 5.762$ (d.f. = 1), $p < 0.02$.

Tabla 3. Anticuerpo al virus de Cache Valley y Tensaw en mujeres, por el resultado de nacimiento y ubicación.

Lugar	Anticuerpos al virus CV		Anticuerpos al Virus TEN	
	En mujeres con niños macrocefálicos n° (%)	En Controles n° (%)	EN mujeres con niños macrocefálicos n° (%)	En Controles n° (%)
Boston	2/49(4.1)	1/49(2.0)	1/49(2.0)	1/49(2.0)
Providence	0/7	1/7(14.3)	0/7	1/7(14.3)
New York City	2/33(6.1)	1/33(3.0)	1/33(3.0)	1/33(3.0)
Philadelphia	0/15	2/15(13.3)	1/15(6.7)	2/15(13.3)
Minneapolis	1/11(9.1)	0/1	1/11(9.1)	0/11
Charlottesville	2/12(16.7)	0/12	2/12(16.7)	0/12
Memphis	6/16(37.5)	3/16(18.8)	5/16(31.3)	1/16(6.3)
New Orleans	1/16 (6.3)	0/1	2/16(12.5)	0/16
Portland	2/6 (33.3)	0/6	2/6(33.3)	0/6

10. Coverdale OR, Cybinski DH, St. George TD. Congenital abnormalities in calves associated with Akabane and Aino virus. *Austral Vet J* 1978;54:151-2.

11. Calisher CH, Francy DB, Smith GC, Muth DJ, Lazuick JS, Karabatsos N, et al. Distribution of Bunyamwera serogroup viruses in North America, 1956-1984. *Am J Trop Med Hyg* 1986;35:429-43.

12. Calisher CH. Evolutionary significance of the taxonomic data regarding bunyaviruses of the family Bunyaviridae. *Intervirol* 1988;29:268-76.

13. Crandell RA, Livingston CW. Laboratory investigation of a naturally occurring outbreak of arthrogryposis-hydranencephaly in Texas sheep. *J Vet Diagn Invest* 1988;1:62-5.

14. Rook JS, Yamini B, Steficek B. AGH syndrome: cooperation answers questions. *National Wool Grower* 1988(April):24-5.

15. Edwards JF, Livingston CW, Chung SI, Collisson EC. Ovine arthrogryposis and central nervous system malformations associated with in utero Cache Valley virus infection: spontaneous disease. *Vet Pathol* 1989;26:33-9.

16. Edwards JF. Cache Valley virus. *Vet Clin North Am; Food Anim Prac* 1994;10:515-24.

17. Campbell SG, Siegel MJ, Knowlton BJ. Sheep immunoglobulins and transmission to the neonatal lamb. *NZ Vet J* 1977;25:361-5.

18. McConnell S, Livingston C Jr, Calisher CH, Crandell R. Isolations of Cache Valley virus in Texas, 1981. *Vet Microbiol* 1987;13:11-8.

19. Chung SI, Livingston CW Jr, Edwards JF, Gauer BB, Collisson

EW. Congenital malformations in sheep resulting from in utero inoculation of Cache Valley virus. *Am J Vet Res* 1990;51:1645-8.

20. Lindsey HS, Calisher CH, Mathews JH. Serum dilution neutralization test for California group virus identification and serology. *J Clin Microbiol* 1976;4:503-10.

21. Calisher CH, Pretzman CI, Muth DJ, Parsons MA, Peterson ED. Serodiagnosis of La Crosse virus infections in humans by detection of immunoglobulin M class antibodies. *J Clin Microbiol* 1986;23:667-71.

22. Calisher CH, Lazuick JS, Lieb S, Monath TP, Castro KG. Human infections with Tensaw virus in south Florida: evidence that Tensaw virus subtypes stimulate the production of antibodies reactive with closely related Bunyamwera serogroup viruses. *Am J Trop Med Hyg* 1988;39:117-22.

23. Calisher CH, Sabattini MS, Wolff KL, Monath TP. Cross-neutralization tests of South American isolates of Cache Valley virus revealing the existence of multiple subtypes. *J Trop Med Hyg* 1988;39:202-5.

24. Parsonson IM, Della-Porta AJ, Snowdon WA. Developmental disorders of the fetus in some arthropod-borne virus infections. *Am J Trop Med Hyg* 1981;30:660-73.

25. McPhee DA, Parsonson IM, Della-Porta AJ, Jarrett RG. Teratogenicity of Australian Simbu serogroup and some other Bunyaviridae viruses: the embryonated chicken egg as a model. *Infect Immun* 1984;43:413-20.

El virus de la Coriomeningitis Leucocitaria: Un Patógeno Teratogénico no reconocido

Virus de la Coriomeningitis linfocitaria (LCMV), el primer miembro de la familia arenavirus en ser aislado, es el agente causante de una zoonosis adquirida de ratones o hamster crónicamente virémicos (1). El espectro clínico de la infección humana adquirida de LCMV se extiende desde inaparente y asintomático a, en raros ejemplos, una enfermedad severa sintomática, sistémica, fatal del sistema nervioso central (SNC). La infección intrauterina de LCMV ha resultado en muerte fetal o neonatal, así como también hidrocefalo y corioretinitis en infantes (2-6). Nosotros hemos diagnosticado infección a LCMV congénita en tres infantes (7) y hemos organizado datos inéditos y publicados sobre tres infantes afectados más (8, G.R. Istre, com. pers.). Este informe resume brevemente los aspectos salientes de la infección en cinco de estos seis infantes Estadounidense y plantea las similitudes entre éstos y los aspectos observados anteriormente temprano en Europa. Nosotros sugerimos que LCMV es una causa más frecuente de enfermedad del SNC en recién nacidos que lo anteriormente reconocido.

La infección congénita de LCMV fue primero reconocida en Gran Bretaña en un infante que murió a los 12 días de edad (3). Subsecuentemente, la infección fetal con aborto espontáneo (2) y la infección congénita en infantes nacidos vivos con hidrocefalia y corioretinitis fueron documentados en Alemania (4), Francia (6), y Lituania (5). Nosotros hemos documentado recientemente la infección congénita a LCMV en tres infantes de Arizona (7) y se ha obtenido información que muestra tres neonatos adicionales desde Arizona, Nebraska (8), y Tejas (G.R. Istre, com. pers.). Los datos clínicos y de laboratorio detallados están disponibles para cinco de los seis infantes. Todos mostraron hidrocefalo no obstructivo con calcificaciones periventriculares, corioretinitis, y retardo psicomotor. Uno de los cinco infantes tuvieron sordera sensorineural. Ninguno de los infantes tenía anomalías cardíacas. Dos infantes habían tenido seguimiento de exámenes oftalmológicos y audiológicos que no han mostrado progresión de corioretinitis ni el desarrollo de déficits auditivos nuevos. Fueron excluidas las infecciones de *Toxoplasma gondii*, citomegalovirus, *Herpes simplex* virus, rubéola, enterovirus, y *Treponema pallidum* por cultivo o serología en todos los infantes. El diagnóstico de infección LCMV congénita fue confirmada en todos de infantes por anticuerpo inmunofluorescente (IFA) y enzima inmuno ensayos (ELISA). Además, suero, LCR, orina, y los es-

pecímenes de lavado de garganta de dos infantes fueron inyectados en célula Vero en monocapas. No fueron detectados ni efecto citopático ni antígenos LCMV después de la incubación. Debido a que el aislamiento de virus fue sólo intentado después que la enfermedad fuera el primero diagnosticado cuando los niños tenían 10 meses de edad, falló el aislamiento de LCMV.

El diagnóstico de laboratorio de la infección de LCMV fue hecha generalmente por técnicas serológicas. La IFA es un método diagnóstico más sensible que la fijación de complemento o las técnicas de anticuerpo neutralizante (9,10). Los ELISAs más nuevos están ahora siendo usado para evaluar infantes congénitamente infectados. El análisis de los sueros y LCR de los niños y de muestras de sueros obtenidas simultáneamente de la madre brinda importante información si fue hecha tan pronto como sea posible después de el nacimiento.

Las madres de cuatro de los cinco infantes en este informe tuvieron una historia de enfermedad febril durante el embarazo, en contraste a una minoría de madres de infantes afectados anteriormente informada. La típica infección de LCMV en adultos es una enfermedad bifásica con fiebre, debilidad, mialgias, anorexia, náusea, vomito, faringitis, tos, y adenopatía seguida por defervescencia y una segunda fase de enfermedad del SNC. Sin embargo, los síntomas del SNC pueden aparecer sin ningún prodrome o puede no desarrollar nunca. La meningitis y meningoencefalitis son las más frecuentes manifestaciones neurológicas de enfermedad, aunque la mielitis, el síndrome de Guillain-Barré, y la sordera sensorineural han sido informadas (11). Entre 1941 y 1958, 8% a 11% de los síndromes virales del SNC en pacientes hospitalizados en Washington, D.C., el centro médico fue etiológicamente asociado con LCMV (12). La artritis, parotiditis, orquitis, miocarditis, y el salpullido también han sido notados (13). El interés clínico en LCMV, sin embargo, no ha sido mantenido, y la enfermedad es considerada rara vez a pesar de los mejores métodos serodiagnósticos.

Aunque una historia de contacto con roedores y su excreta es de utilidad diagnóstica, no está universalmente presente. Una historia de exposición maternal a roedores fue obtenida en tres de nuestros cinco infantes. Los ratones silvestres (*Mus musculus*) y los hamster infectados in útero con LCMV durante la viremia maternal desarrollan tanto viremia como viruria persistente. El virus se transmite a humanos por contacto animal directo; por contacto con la saliva infectante del

roedor, secreciones nasales, orina, excretas, es-
perma, y leche; y por aerosoles infecciosos (1).
La transmisión humano-humano no se ha docu-
mentado. La distribución de LCMV es altamente
variable dentro de las poblaciones de ratones.
Las variaciones cíclicas, anuales, y estacionales
en la infección y densidad de roedores ha sido
postulada pero permanece inadecuadamente es-
tudiada (14). El LCMV se difunde al humano en
sitios rurales o cuando los hábitats humanos son
subnormales.

Los roedores de laboratorio y mascotas
infectados también han sido asociados con en-
fermedad en humanos (1). Las encuestas seroló-
gicas y los estudios clínicos han documentado
tanto la infección humana epidémica y endémi-
ca en Europa y en América. En Baltimore, 9,0%
de los ratones de casa y 4,7% de los residentes
han tenido anticuerpos medibles a LCMV (15, 16).

Nosotros hipotizamos que la infección
LCMV congénita es generalmente subdiagnosti-
cada y puede ser responsable de hidrocefalo con
microcefalia o macrocefalia inexplicada, sorde-
ra, ceguera, y retardado mental (tres de los cinco
infantes en este informe fueron referidos para
consulta de enfermedad infecciosa por genetis-
tas pediátricos, y dos fueron referidos por neuró-
logos pediátricos). No están disponibles datos pre-
cisos que muestren la prevalencia y la persisten-
cia de anticuerpos LCMV en infantes, niños, y
adultos no seleccionados en diversas zonas geo-
gráficas o en niños con deficiencia visual y/o
auditivo inexplicado, microcefalia, y retardado.
El aumento de actividades recreativas en ambien-
tes rurales, rehabilitación y habitación en domi-
cilios antiguamente infectados por roedores, y
adquisición de roedores sin estudiar para uso de
laboratorio o animales que ponen en un riesgos
indefinido de LCMV de infección al feto, niños, y
adultos. La necesidad de investigaciones adicio-
nales para definir la frecuencia de infección de
LCMV en humanos y poblaciones animales es cla-
ra. La infección de LCMV puede ser mejor preve-
nida por educación a los profesionales médicos
y el público sobre los peligros de contacto con
roedores infectos.

**Leslie L. Barton, M.D., * C.J. Peters,
M.D., + T.G. Ksiazek,**

* University of Arizona Health Sciences
Center, Department of Pediatrics and Steele
Memorial Childrens Research Center, Tucson,
Arizona, USA; +National Center for Infectious
Diseases, Centers for Disease Control and
Prevention, Atlanta, Georgia, USA

Agradecimientos:

Agradecemos Drs. Jane Wilson, Gregory Istre,
Stephen Chartrand, y Laurie Seaver por la informa-
ción de pacientes; Dr. Matafija Seinbergas por su apo-
yo entusiástico; y Ms. Amy Sites por el apoyo técnico.

Referencias

1. Jahrling PB, Peters CJ. Lymphocytic choriomeningitis: a neglected pathogen of man. *Arch Pathol Lab Med* 1992;116:486-8.
2. Ackermann R, Stammer A, Armbruster B. Isolierung von Virus der lymphozytaren Choriomeningitis aus Abrasionsmaterial nach Kontakt der Schwangeren mit einem Syrischen Goldhamster (*Mesocricetus auratus*). *Infection* 1975;3:47-9.
3. Komrower GM, Williams BL, Stones PB. Lymphocytic choriomen- ingitis in the newborn: probable transplacental infection. *Lancet* 1955;1:697-8.
4. Ackermann R, Korver G, Turss R, Wonne R, Hochgesand P. Prenatal infection with the lymphocytic choriomeningitis virus. *Dtsch Med Wochenschr* 1974;13:629-32.
5. Seinbergas MM. Hydrocephalus due to prenatal infection with the lymphocytic choriomeningitis virus. *Infection* 1976;4:185-91.
6. Chastel C, Bosshard S, Le Goff F, Quillien MC, Gilly R, Aymard M. Infection transplacentaire par le virus de la choriomeningite lymphocytaire: resultats d'une enquete serologique retrospective en France. *Nouv Press Med* 1978;7:1089-92.
7. Barton LL, Budd SC, Morfitt WS, et al. Congenital lymphocytic choriomeningitis virus infection in twins. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:942-6.
8. Larsen PD, Chartrand SA, Tomashek KY, Hauser LG, Ksiazek TG. Hydrocephalus complicating lymphocytic choriomeningitis virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:528-31.
9. Lewis VJ, Walter PD, Thacker WL, Winkler WG. Comparison of three tests for the serological diagnosis of lymphocytic choriomeningitis virus infection. *J Clin Microbiol* 1975;2:193-7.
10. Lehmann-Grube F, Kallay M, Ibscher B, Schwartz R. Serologic diagnosis of human infections with lymphocytic choriomeningitis virus: comparative evaluation of seven methods. *J Med Virol* 1979;4:125-36.
11. Lehmann-Grube F. Diseases of the nervous system caused by lymphocytic choriomeningitis virus and other arenaviruses. In: *Handbook of clinical neurology*. New York: Elsevier, 1989;12:355-81.
12. Meyer HM, Johnson RT, Crawford IP, Dascomb HE, Rogers NG. Central nervous system syndromes of «viral» etiology: a study of 713 cases. *Am J Med* 1960;33:4-47.
13. Lewis JM, Utz JP. Orchitis, parotitis and meningoencephalitis due to lymphocytic-choriomeningitis virus. *N Engl J Med* 1961;265:776-80.
14. Childs JE, Peters CJ. Ecology and epidemiology of arenaviruses and their hosts. In: *The Arenaviridae*. New York: Plenum, 1993:331-84.
15. Childs JE, Glass GE, Korch GW, Ksiazek TG, Leduc JW. Lymphocytic choriomeningitis virus infection and house mouse (*Mus musculus*) distribution in urban Baltimore. *Am J Trop Med Hyg* 1992;47:27-34.
16. Childs JE, Glass GE, Ksiazek TG, Rossi CA, Barrera Oro JG, Leduc JW. Human-rodent contact and infection with lymphocytic choriomeningitis and Seoul viruses in an intercity population. *Am J Trop Med Hyg* 1991;44:117-21.

Directivas sobre Riesgo de Transmisión de Agentes Infecciosos Durante los Xenotransplantes

Una escasez cada vez más crítica de donantes humanos ha limitado la disponibilidad y beneficio de transplante de órganos y tejidos. Esta escasez crónica, acoplado con recientes adelantos científicos y biotecnológicos, ha sido un catalizador para nuevos enfoques terapéuticos dirigidos a usar tejidos animales en humanos. El uso que los tejidos xenogénicos y órganos para transplante o perfusión tienen aumentó el interés sobre la potencialidad de tanto patógenos zoonóticos reconocidos y agentes xenogénicos desconocidos para infectar receptores humanos individuales y entonces diseminarse entre las poblaciones humanas.

Existen guías de salud pública destinadas a minimizar el riesgo de la transmisión de patógenos conocidos mediante transplante humano-a-humano. Las directivas similares que conducen el tema de agentes infecciosos que pueden asociarse con xenotransplante están siendo conjuntamente desarrollados por los grupos de trabajo del Public Health Service en los Centers for Disease Control and Prevention (CDC), la Food and Drug Administration, y el National Institutes of Health. Un borrador provisional de estas directivas se publicará en el Registro Federal a fines de 1995. Se invita al comentario del público sobre las directivas propuestas. Se busca particularmente la revisión crítica por miembros de la comunidad de trasplante. La publicación de una versión final de estas directivas en *Morbidity and Mortality Weekly Report* del CDC está planeada para la primavera de 1996.

Louisa E. Chapman

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

(Pag 156)

Enfermedades Infecciosas Emergentes Caracterizadas en la reunión de ICAAC/IDSA

Las Enfermedades Infecciosas Emergentes fueron realizadas en un encuentro de la Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) y la Infectious Diseases Society of America (IDSA) en San Francisco. En su discurso de apertura, el vice Presidente de IDSA Vincent Andriole afirmó que el tema de más urgente interés de ambas organizaciones eran los patógenos nuevos y reemergentes. Las presentaciones se hicieron sobre los temas siguientes: fiebres hemorrágicas por arenavirus; la

virulencia cambiante de las infecciones por estreptococos; criptosporidio, ciclospora, y microsporidia; dengue/fiebre hemorrágica del dengue; patógenos fúngicos emergentes; la epidemia de difteria en los estados nuevamente independientes; *Escherichia coli* O157:H7; *Helicobacter pylori*; ehrlichiosis humana; nuevos herpesvirus linfotróficos, y rabia.

Los temas comunes emanados desde las presentaciones. Los disertantes notaron que las enfermedades infecciosas continúan ocurriendo en todo el mundo, tanto esporádicamente y como en brotes, a causa de factores múltiples. Observaron que la incidencia y la prevalencia de enfermedades infecciosas aumentan en ciertas poblaciones, particularmente entre personas inmunocomprometidas. Además, las enfermedades infecciosas nuevas y los agentes etiológicos continúan por ser identificados con frecuencia notable y que microorganismos están siendo identificados como causas de enfermedades crónicas, incluyendo el cáncer. Varios presentadores expresaron interés acerca de las migraciones de reservorios animales y artrópodos vectores en poblaciones nuevas y en áreas geográficas. Los oradores también requirieron el apoyo adicional para la infraestructura de salud pública y para ciencias básicas que brindan la fundación para la prevención y tratamiento de enfermedades infecciosas.

Construyendo un Sistema Geográfico de Información (GIS) de Infraestructura de Salud Pública para la Investigación y Control de Enfermedades Tropicales

Un curso sobre el uso de Atlas GIS y periféricos asociados, tales como tabletas digitalizadoras y sistemas de posicionamiento global (GPS) para construir una infraestructura de salud pública GIS en países latinoamericanos, fue realizada en Agosto 7 al 18 de 1995, en los Centros para la estación de campo de Control de Enfermedades en la Ciudad de Guatemala, que incluye a la unidad de Capacitación en Investigación alojado en el Universidad del Valle de Guatemala. El curso fue respaldado por el Programa Especial sobre la Investigación y Capacitación en Enfermedades Tropicales y presentada por la Investigación latinoamericana de Enfermedad Tropical Consorcio de Capacitación. Los instructores de curso incluyeron estadísticos y epidemiólogos de la Division of Parasitic Diseases, National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention in Atlanta, Ga.,

USA, y en la Ciudad de Guatemala, Guatemala, y el personal de la National Aeronautic and Space Administration, Center for Health Application of Aerospace Related Technologies, Ames Research Center, Sunnyvale, Calif., USA.

Los objetivos del entrenamiento de maestría incluía los principios y conceptos generales de todos los sistemas GIS; el uso del Atlas GIS/DOS asociados a los archivos de mapas con bases de datos para producir mapas temáticos, manipular capas diversas (ríos, carreteras, ubicaciones de aldeas) de los archivos de mapa para producir mapas personalizados, y crear buffers alrededor de aspectos geográficos y usarlos en análisis simples; diseño de archivos de datos georeferenciados que pueden ser leídos por el GIS; digitalizados en papel combinados para adquirir datos nuevos para construir un GIS; el uso de GPS para obtener latitudes, longitudes, y altitudes de aldeas y los otros mojones importantes y usar esta información en GIS; y maestría de importación/exportación de archivos de mapas y bases de datos.

El curso fue diseñado para permitir a los participantes establecer y usar un GIS para la investigación, la planificación, o propósitos operacionales. Los participantes eran de instituciones desde México (dos equipos), Colombia (dos), Puerto Rico, Costa Rica, Venezuela, Guatemala (dos), Ecuador, y Brasil. Cada equipo vino al curso con ideas, mapas, y datos que pertenecen al proyecto existente que se continuaría en su institución al regresar. Las áreas del proyecto de los estudiantes incluyeron onchocercosis, malaria, saneamiento de agua, leishmaniasis, y utilización pública de recursos naturales y salud/conservación. Se enseña a los estudiantes digitalizando ejercicios y se pidió que usaran los datos de vigilancia del gusano de Guinea para crear sus propios GIS.

Un día completo se dedicó al análisis geográfico. Los temas cubrieron datos agregados incluidos desde una capa geográfica a otra, combinando aspectos geográficos con valores comunes de base de datos, y combinando aspectos selectos para formar nuevas capas de mapas. Un cursillo sobre sensor remoto, GIS, y la clasificación de imagen explicando qué imágenes satelitales y los datos adquiridos remotamente son obtenidos por medidores reflectantes sobre siete frecuencias espectrales y que la portada del terreno puede ser parcialmente inferida por la cantidad de reflectancia en cada banda. Siguiéron los ejercicios de campo para practicar el uso del GPS en el área del Lago Atitlan. Otro cursillo cubrió digitalización avanzada y brindó a cada equipo un buen comienzo sobre la parte de digitalizar sus proyectos. Instrucciones individuales fueron dadas sobre como importar los archivos de mapa desde otros programas GIS en el At-

las GIS. Finalmente, el sistema GIS de onchocercosis Guatemalteca estuvo presente como un estudio de caso.

Además de las 2 semanas de entrenamiento, cada institución participante recibió una copia de todas las notas de conferencias; el software siguiente, completo con la documentación: El atlas GIS/DOS, Importación-Exportación, y Arcview 2.1; y el equipo crítico necesario para que continúe el proyecto en el hogar. Una discusión basada en Internet del grupo constituido por los organizadores de clase y participantes, así como también de otros partidos interesados, está siendo planificada.

Allen W. Hightower

Robert E. Kline

National Center for Infectious Diseases
Centers for Disease Control and Prevention
Atlanta, Georgia, USA, y Ciudad de Guatemala, Guatemala

Instrucciones a los autores

La **Revista de Enfermedades Infecciosas Emergentes (REIE)** está destinada para la difusión del conocimiento de las enfermedades infecciosas nuevas y emergentes-reemergentes. **REIE** está destinada a profesionales en enfermedades infecciosas. La edición original de **REIE** se publica en Español.

REIE aparece también en versión electrónica (**REIE-VE**), la que puede diferir ligeramente en su diagramación y contenido con la versión impresa de la revista.

Generalidades: Comenzar cada una de las secciones siguientes sobre una página nueva y en este orden: Título, resumen, texto, agradecimientos, referencias, tablas, y figuras con su correspondientes leyendas. En la página de título, agregar información completa sobre cada autor (nombres completos y grado académico alcanzado). Incluir dirección para correspondencia (número de FAX, teléfono y dirección electrónica si posee). Las tablas y las figuras deberán enumerarse separadamente (cada una comenzando con 1) en orden de mención en el texto. Escribir a doble espacio, incluyendo el resumen. Una vez aprobados los originales se deberá enviar el trabajo en diskette. Los nombres científicos de microorganismos se escribirán en letra cursiva.

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

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

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

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

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

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

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

Copyright

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