



¿Virus emergentes o re-emergentes?

El término «virus emergentes» fue acuñado en 1989 en relación al HIV (virus de la inmunodeficiencia humana) que surgía en esos momentos como un virus «nuevo». El concepto de «emergente» puede aplicarse con toda propiedad en este caso, ya que se trataba de un virus totalmente desconocido hasta entonces¹. Sin embargo, se conocen numerosos virus capaces de producir enfermedad grave en el ser humano que son, en realidad, virus «re-emergentes». Las enfermedades que causan no son nuevas pero, dado que habitualmente ocurren en áreas remotas del planeta y restringidas al hábitat de sus reservorios naturales, no reciben demasiada atención excepto en el caso de la aparición de brotes epidémicos. Muchas de ellas son antropozoonosis (Tabla 1). Entre ellas, podemos mencionar a las fiebres hemorrágicas producidas por arenavirus²; a las fiebres hemorrágicas con compromiso renal causadas por bunyavirus del género hantavirus; a la fiebre amarilla, al dengue y a otras producidas por flavivirus, etc.

Por el contrario, virus «nuevos» pueden producir enfermedades viejas tales como influenza, donde cambios evolutivos llevan a variaciones antigénicas de las cepas virales. La recombinación por rearreglo de los diferentes segmentos de ARN genera recombinantes in vivo que constituyen el origen de las pandemias de influenza.

Estamos acostumbrados a pensar en los virus como entidades homogéneas. Sin embargo, podrían definirse como «entidades efímeras y cambiantes». ¿Cuándo un virus es nuevo? Si aceptamos la premisa que un virus es un «consenso estadístico de una población heterogénea que está en constante flujo», un virus nuevo sería un cambio o desviación del fenotipo medio³. Las epidemias pueden producirse por mutaciones de los virus, por cambios adaptativos en la transferencia inter-especie o bien por factores ambientales que afecten la relación virus-huesped. Con respecto a esto, numerosos factores pueden contribuir a la re-emergencia de los virus. Por ejemplo, cambios en las tareas agrícolas y en la irrigación de los campos que produzcan modificaciones importantes en el hábitat de los reservorios naturales de virus y de los predadores de estos reservorios; favorecimiento del incremento en las poblaciones de mosquitos; aumento del contacto del ser humano con mosquitos o con roedores reservorios por desarrollo de tareas agrícolas, militares, etc.⁴ (Tabla 2).

En los casos en que existe transmisión inter-humana, el riesgo de diseminación rápida de estas virosis es importante a nivel mundial, dadas las posibilidades de expansión desde el lugar del brote a países lejanos a través del transporte aéreo. En 1995, la re-emergencia de los virus Ebola y Hantaan ha inundado las páginas de los periódicos de todo el mundo. En los primeros meses de ese año se produjo en Kinshasa, Zaire (ex-Congo Belga), un brote de una «nueva enfermedad», cuyo agente se creyó, en un comienzo, que era un nuevo virus emergente. Sin embargo, esta afirmación era errónea.

En 1967, en la ciudad de Marburg, Alemania, se habían descrito algunos casos de una nueva enfermedad hemorrágica con elevada mortalidad. Estos casos se registraron solamente en investigadores y personal de bioterio que realizaban cultivos primarios de riñón, a partir de monos importados de Uganda. El virus se denominó «Marburg».

En la década del 70, en zonas rurales del Zaire, se detectaron brotes epidémicos de una enfermedad similar a la descrita en Marburg, con una mortalidad cercana al 80%. Se identificó como agente causal a un virus que fue denominado «Ebola». Estudios posteriores permitieron clasificar a los virus Marburg y Ebola en la familia Filoviridae, dado tanto la similitud morfológica de ambos agentes como la similitud clínica de las enfermedades por ellos producidas. En Africa, en las áreas endémicas de enfermedad por Ebola, no se han podido detectar artrópodos vectores y el o los reservorios (roedores?) no han sido aún identificados.⁵ La existencia en esta enfermedad de transmisión inter-

TABLA 1.— Virus patógenos humanos nuevos, emergentes y re-emergentes

Virus	Enfermedad	Reservorio	Transmisión	Distribución	Vacuna
Familia Arenaviridae (ARN, 2 segmentos)					
JUNIN	F. H. argentina	<i>Calomys musculus</i>	R-H	Argentina (pampa húmeda)	sí
MACHUPO	F. H. boliviana	<i>Calomys callosus</i>	R-H	Bolivia (Beni)	no
LASSA y otros	F. H. africana	<i>Mastomys natalensis</i>	R-H; H-H	Oeste de África	no
GUANARITO	F. H. venezolana	?	R-H	Venezuela	no
Familia Filoviridae (ARN)					
MARBURG	F. H.	roedor ?	P-H	África	no
EBOLA, RESTON		primate?	H-H		
Familia Bunyaviridae (ARN, 3 segmentos)					
RIFT VALLEY FEVER	F. H.	ungulados	M-H	África	no
OROPUCHE	Fiebre	?	M-H	Brasil, América Central	no
Género hantavirus					
HANTAAN	F. H. SR	<i>Apodemus agrarius</i>	R-H	Asia, Europa, América	no
SEOUL	F. H. SR	<i>Rattus norvegicus</i>	R-H	Asia	
PUMALA		<i>Clethrionomys glareus</i>	R-H	Escandinavia	no
PROSPECT HILL	no patógeno	roedores		USA	
SIN NOMBRE	SDRA	<i>Peromyscus maniculatus</i>	R-H; H-H	América	no
Familia Togaviridae (alphavirus, ARN)					
O'NYONG-NYONG	Artritis, exantema	mosquito?	M-H	África	no
SINDBIS	" "	pajaros	M-H	África, Europa Asia Australia	no
Familia Flaviviridae (ARN)					
FIEBRE AMARILLA	Fiebre, hepatitis	primates	M-H	África, Centro y Sudamérica	sí
DENGUE	Fiebre, artralgias hemorragias	primate	M-H	Caribe, Sudamérica África, Asia	no*
ROCIO	Encefalitis	aves	M-H	Brasil	no
KYASANUR FOREST	Encefalitis	roedor	G-H; R-H	India	no
Familia Retroviridae (ARN más transcriptasa reversa)					
HIV-1/2	SIDA	Hombre	H-H	Mundial	no*
HTLV	Leucemia T del adulto, paraparesia tropical	Hombre	H-H	Mundial con focos endémicos	no
Familia Orthomyxoviridae (ARN, 8 segmentos)					
INFLUENZA	Respiratoria	focas, cerdos, aves	H-H animal-H	Mundial	sí
Familia Poxviridae (ADN)					
MONKEYPOX	similar a viruela	roedor, ardilla?	P-H	África	no

F.H.: fiebre hemorrágica; R: roedor; H: hombre; P: primate; M: mosquito; G: garrapata; SR: síndrome renal; SDRA: síndrome de distress respiratorio agudo. *: en desarrollo

humana por exposición a sangre y/o secreciones respiratorias produjo una justificada alarma dado que no se dispone todavía de tratamiento específico ni de vacuna. El virus Ebola, reaparecido en 1995, no es entonces un nuevo virus «emergente» sino un «re-emergente», conocido desde hace 25 años. Su resurgimiento podría deberse a cambios ecológicos y/o socioeconómicos que facilitaron la exposición del hombre a un reservorio todavía no identificado.

Otro ejemplo de virus «re-emergente» es el Hantaan, denominado así por un río de Corea donde se aisló por primera vez en 1978, a partir de un roedor silvestre. La enfermedad producida es la fiebre hemorrágica con compromiso renal, de la cual se describieron miles de casos en las tropas durante la guerra de Corea en 1950.

Las fiebres hemorrágicas con compromiso renal son un grupo de enfermedades similares, aunque de distinta gravedad, producidas por diferentes virus de la familia Bunyaviridae, género hantavirus (Tabla 1). Los integrantes de esta familia poseen ARN, envoltura y miden 100 nm. El hombre adquiere las fiebres hemorrágicas con compromiso renal por exposición a aerosoles de orina y/o heces infectadas, eliminadas por los reservorios, que ingresan por vía respiratoria; se trata, por tanto, de una antropozoonosis⁶. Su mayor frecuencia se observa en zonas rurales donde el ser humano está expuesto a contacto con secreciones de los reservorios silvestres por desarrollo de tareas agrícolas, militares u otras. No se ha detectado contagio interhumano. Existen áreas endémicas en Corea, China, y Rusia donde se producen miles de casos anuales. También se presentan brotes epidémicos de fiebres hemorrágicas con compromiso renal en áreas urbanas del sudeste asiático y en Japón, donde el reservorio es la rata (*Rattus norvegicus*). Dado que el habitat de las ratas no es restringido, sino que por el contrario abundan en ciudades y puertos posibilitando que los barcos les sirvan como vehículos para su transporte a lugares lejanos, estos roedores representan un factor fundamental para la diseminación de estos virus.

El diagnóstico de hantavirus se realiza por aislamiento en cultivos celulares o en ratón, con posterior identificación por inmunofluorescencia. También pueden emplearse seroconversión o detección de IgM específica con técnicas de ELISA, inmunofluorescencia o neutralización.

¿Un nuevo hantavirus?

En mayo de 1993 se detectó un brote de 17 casos de una «nueva enfermedad pulmonar» entre los indios navajos de Four Corners, Nueva México, al sur de EE.UU. También se observaron casos esporádicos en Colorado (1 caso), Utah (1 caso) y Arizona (5 casos). La enfermedad se caracterizó por fiebre, mialgias, cefaleas, tos y un rápido fallo respiratorio. La radiografía evidenció condensación bilateral e infiltrados intersticiales. En la autopsia se observaron condensación pulmonar y/o edema pulmonar no cardiogénico. De un total de 25 pacientes, la edad promedio fue de 34 años y la mortalidad del 50%.⁷

Este nuevo síndrome difería de los cuadros clásicos de enfermedad hemorrágica con compromiso renal por hantavirus, conocidos en el sudeste asiático y en Escandinavia. Sin embargo, la etiología de esta nueva enfermedad pudo ser identificada rápidamente debido a la aplicación de los métodos de diagnóstico entre los que se encontraban reactivos para detección de hantavirus. Es de destacar la importancia de la formación integral de los médicos para sospechar la probable etiología, aun en ausencia de manifestaciones hemorrágicas y compromiso renal, características de las enfermedades conocidas por hantavirus, así como el acceso a una red de laboratorios especializados en diagnóstico virológico.

Se identificó al roedor silvestre *Peromyscus maniculatus* como el reservorio natural del virus. A partir de éste se aisló un virus que pudo ser clasificado como hantavirus y que se denominó provisoriamente «Sin nombre». Actualmente, se están estudiando las relaciones antigénicas y moleculares de este (nuevo?) hantavirus con los ya conocidos. La enfermedad se denomina «síndrome pulmonar por hantavirus» y se han registrado más de 100 casos en los últimos dos años en EE. UU. con una elevada mortalidad (40%). Se están ensayando el uso de sueros inmunes para tratamiento y están en desarrollo vacunas experimentales.

TABLA 2.— Probables factores de emergencia de algunos virus

Familia/Virus	Factor posible
Arenaviridae	
Junin	Cambios en agricultura (cultivos intensivos de maíz, tala de árboles. Disminución de predadores naturales del reservorio (aves de rapiña). Aumento de malezas. Inundaciones u otros fenómenos que modifican el habitat de los reservorios
Machupo	Cambios en agricultura. Aumento del número de roedores peridomésticos
Bunyaviridae	
Hantaan	Mayor contacto del hombre con roedores por tareas agrícolas, militares, recreativas, etc.
Seoul	Incremento en la población de ratas urbanas. Mayor contacto del hombre con ratas
Rift Valley Fever	Tareas agrícolas, sistemas de irrigación
Oropuche	Agricultura. Favorecimiento de áreas de incremento en población de mosquitos <i>Culicoides</i>
Filoviridae	
Marburg, Ebola	Desconocido En Europa y EE. UU. por importación de primates del Africa con fines de investigación
Flaviviridae	
Fiebre Amarilla	Diseminación a poblaciones periselváticas de fiebre amarilla selvática. Exposición a mosquitos. Diseminación por viajeros virémicos
Dengue	Aumento de densidad de población en ciudades. Almacenamiento de agua en condiciones que favorecen el incremento en poblaciones de mosquitos. Ingreso del hombre a áreas selváticas.
Orthomyxoviridae	
Influenza	Cerdos, patos, agricultura. Hacinamiento
Retroviridae	
HIV, HTLV	Tecnología médica (transfusiones, transplantes). Drogadicción endovenosa. Cambios de hábitos sexuales

El virus Hantaan en Argentina: ¿«nueva enfermedad o virus re-emergente»?

En el otoño de 1995 se registró un brote de una «nueva enfermedad» respiratoria en la zona del Bolsón, Provincia de Río Negro. Se detectaron 6 casos de los cuales 4 fueron fatales. También en Orán, Provincia de Salta, se venían observando casos similares que sumaron 21 desde 1991 hasta principios del 95. Por serología, se detectaron anticuerpos contra un hantavirus.

La enfermedad se adquiere por contacto directo con roedores infectados o por vía inhalatoria, por aerosoles contaminados con orina o heces de éstos. Si bien la aparición de esta enfermedad produjo pánico entre los pobladores de las áreas afectadas, dado que no se ha observado transmisión interhumana y que el hantavirus es lábil a la desecación, solventes, detergentes, etc. (por poseer envoltura), las medidas de prevención son simples y eficaces. Consisten en evitar el contacto con roedores o sus excrementos, observar normas adecuadas de higiene e impedir la proliferación de roedores en las cercanías de las viviendas.

Se desconoce el origen de este virus y no existen estudios epidemiológicos previos en la zona que indiquen la presencia de infecciones inaparentes en roedores o humanos. En la década del 80, Weissenbacher y col⁸ realizaron en la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires, los primeros estudios para detectar hantavirus en Argentina. Por serología, se demostró la presencia de anticuerpos específicos en un 20% de las ratas capturadas en el puerto de la ciudad de Buenos Aires, así como en roedores criados en algunos bioterios. En el 16% del personal que trabajaba en bioterios se detectaron anticuerpos específicos contra hantavirus, producto de infecciones inaparentes dado que del interrogatorio no surgió la ocurrencia de ninguna enfermedad previa compatible con hantavirus.

Lamentablemente, estos estudios se discontinuaron y no existen otros datos publicados para nuestro país, con excepción de los presentados en este número de *Medicina (Buenos Aires)* por Parisi y col⁹ y Weissenbacher y col¹⁰.

Existe una necesidad de implementar y/o continuar con programas activos de vigilancia epidemiológica para este y muchos otros virus presentes en nuestro medio, tanto re-emergentes como nuevos. Asimismo, resulta fundamental la organización y el apoyo permanente a una red de laboratorios especializados para detección temprana de virus y enfermedades.

La re-emergencia del hantavirus en Argentina plantea la pregunta: ¿estamos preparados para la emergencia de una epidemia viral?

Guadalupe Carballal

Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina,
Universidad de Buenos Aires;

Sección Reumatología, Inmulología y Virología, CEMIC, Bilinghurst 2447, 1425 Buenos Aires

1. Myers G, MacInnes K, Myers L. Phylogenetic moments in the AIDS Epidemic. In: Morse SS (ed). *Emerging Viruses*. Oxford: Oxford University Press, 1993; 120-37.
2. Carballal G, Videla C, Merani MS. Epidemiology of Argentine Hemorrhagic Fever. *Eur J Epidemiol* 1988; 4: 259-74.
3. Kilbourne ED. Afterword: A personal summary presented as a guide for discussion. In: Morse SS (ed). *Emerging Viruses*. Oxford: Oxford University Press, 1993; 290-5.
4. Murphy FA, Nathanson N. The emergence of new virus diseases: an overview. *Sem Virol* 1994; 5: 87-102.
5. Peters CJ, Johnson ED, Jarhling PB et al. Filoviruses. In: Morse SS (ed). *Emerging Viruses*. Oxford: Oxford University Press, 1993; 159-75.
6. Le Duc JW, Childs JE, Glass GE et al. Hantaan (Korean Hemorrhagic Fever) and related rodent zoonoses. In: Morse SS (ed). *Emerging Viruses*. Oxford: Oxford University Press, 1993; 149-58.
7. Johnson KL. *Emerging Viruses*. Becton Dickison Lectureship. Eleventh Annual Clinical Virology Symposium, Philadelphia, April 3, 1995.
8. Weissenbacher MC, Merani MS, Hodara VL, et al. Hantavirus infection in laboratory and wild rodent in Argentina. *Medicina (Buenos Aires)* 1990; 50: 43-6.
9. Parisi MN, Enria DA, Pini N, Sabbatini MS. Detección retrospectiva de las infecciones clínicas por hantavirus en la Argentina. *Medicina (Buenos Aires)* 1996; 56: 1-13.
10. Weissenbacher MC, Cura E, Segura EL, Hortal M, Ju Baec L, Kgu Chu Y, Lee HW. Evidencia serológica de infección humana por hantavirus en Argentina, Bolivia y Uruguay. *Medicina (Buenos Aires)* 1996; 56: 17-22.

- - -

Plagues are as certain as death and taxes.

Las pestes son tan inevitables como la muerte y los impuestos.

Richard Krause

In *The coming plague*. Laurie Garrett. New York: Farrar, Straus and Giroux, 1994, p 5



¿Es la tuberculosis multirresistente una infección emergente en Buenos Aires?

Una infección o enfermedad emergente es la que aumenta su frecuencia de aparición con relativa rapidez, inesperadamente, y que requiere urgente acción por constituir una emergencia para la salud pública. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha alertado sobre la continuada amenaza de enfermedades bien conocidas, como influenza, infecciones meningocócicas, tuberculosis (TB), cólera y peste, y también sobre la creciente frecuencia de la resistencia bacteriana a antibióticos y quimioterápicos. Esta resistencia puede hacer que algunas enfermedades, como la TB, se tornen virtualmente intratables (incurables) con los antibióticos y quimioterápicos disponibles en la actualidad¹.

El Instituto Nacional de Epidemiología E. Coni ha resumido la evolución de la morbilidad por TB en Argentina en los últimos 15 años². Se observan en esa evolución cuatro puntos de inflexión bien definidos: (a) en el período 1980-83 la tendencia es estable (alrededor de 17000 casos anuales, tasa: 61/100000 habitantes); (b) entre 1983 y 1987 el descenso es importante: 8.4% anual en promedio; (c) la tendencia se estabiliza nuevamente en el período 1987-91 en alrededor de 38/100000; (d) se revierte esa tendencia y la morbilidad asciende hasta alcanzar 41, 2/100000 en 1993. En 1994 se mantiene la situación de 1993.

Estas tasas son las medias nacionales. Ella tienen amplios intervalos de variación, originados en la diversidad de las tasas de las diferentes provincias. Esta diversidad es debida, a su vez, a reales diferencias en la situación epidemiológica y también, en ocasiones, a deficiencias en la detección de casos y en su notificación.

La ciudad de Buenos Aires ha mostrado una variación anual promedio ascendente de 14,6% en su morbilidad, entre 1991 y 1994. En ese lapso la TB también creció en la provincia de Buenos Aires un 4,2%. Ambas, capital y provincia, producen el 50% de los casos notificados en el país².

¿Qué ha sucedido —mientras tanto— con la resistencia del *Mycobacterium tuberculosis* a los medicamentos?

Se denomina *resistencia inicial* a una o más drogas antituberculosas, a aquélla que presentan los bacilos aislados de un paciente recién ingresado al servicio de salud, quien aparentemente no recibió tratamiento previo. Ello significaría que muy probablemente el paciente se contagió de un caso de TB ya resistente a ese o esos medicamentos. Por otra parte la denominada *resistencia adquirida* engloba a los casos de los que se aíslan bacilos resistentes a una o más drogas antituberculosas, y que poseen antecedentes de tratamiento (fracasos terapéuticos o abandonos de tratamiento que fueron recuperados).

La *multirresistencia* (MR) se define como la resistencia simultánea a isoniacida (H) y rifampicina (R) —que son consideradas las drogas bactericidas más eficaces contra el bacilo— acompañada o no de resistencia a otras drogas antituberculosas³.

Entre 1987 y 1992 se realizaron en Argentina seis estudios colaborativos para determinar el estado de la resistencia inicial. Se halló que ésta varió entre 7,4 y 9,6% en todo el período, sin seguir una tendencia definida. Se analizaron 4720 casos, y la resistencia promedio fue 8,6%, alcanzando a 0,2% la MR⁴. En 1994 se efectuó una encuesta nacional de resistencia a las drogas antituberculosas, como parte del Programa de Vigilancia coordinado por la OMS y la Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (UICTER)^{5, 6}. Se estudiaron 893 pacientes (605 de ellos sin tratamiento previo informado), y sus aislamientos de *M. tuberculosis*. La muestra estuvo constituida por el 10% de los casos de TB con baciloscopía positiva diagnosticados en un año. Para ello se tomaron los casos bacilíferos diagnosticados e ingresados a los servicios de salud participantes, en la ciudad de Buenos Aires y en 17 provincias, en los seis últimos meses de 1994, sin ningún otro criterio de selección.

En el formulario de entrada al estudio figuraban —entre otros datos relevantes— la existencia o no de tratamiento previo y el estado serológico HIV, informados por el paciente. Una vez determina-

da la resistencia a las drogas, esos resultados se analizaron agrupando los pacientes por sexo, grupo de edad, lugar de residencia y de origen, existencia de tratamiento anterior y estado HIV, entre otras variables.

En la población sin tratamiento previo ni infección HIV aparentes (524 casos), el porcentaje de resistencia inicial fue 8,6%, alcanzando la MR a 0,8%. Si se compara con la información del período 1987-92, la tendencia parece estable en este grupo. Sin embargo, existe una diferencia importante: la MR —aunque aún en niveles relativamente bajos— se incrementó cuatro veces.

Por otra parte, un 37,0% de los 81 pacientes sin tratamiento previo pero con infección HIV comprobada (casos SIDA/TB) presentaron *M. tuberculosis* resistente a una o más drogas, y 29,6% de esos aislamientos fueron MR. La diferencia con el grupo «no HIV» es claramente significativa. Esto constituye un problema emergente, ya que no fue observado en los estudios anteriores, y representa una verdadera emergencia para el tratamiento y cura de la enfermedad. La gran mayoría de esos 81 pacientes fueron diagnosticados en grandes hospitales de la ciudad de Buenos Aires, de su conurbano, y Rosario. En esos hospitales se concentran, en la consulta externa y en la internación, casos de TB crónica y enfermos inmunodeprimidos con infección por HIV.

Se pudo identificar mediante el rastreo epidemiológico y por el *fingerprinting* del ADN —usando la enzima de restricción PvuII y la secuencia IS 6110 como marcador genético— que 24 de 33 aislamientos MR analizados eran casos de transmisión intrahospitalaria de cepas MR de *M. tuberculosis*⁶.

Entre junio 1994 y marzo 1995 se diagnosticaron en el Hospital F. J. Muñiz de Buenos Aires 32 casos de TB MR asociada a SIDA originados por la transmisión de una misma cepa, según pudo establecerse por *fingerprinting* de ADN. La presencia de esa cepa en el hospital se remontaba a 1992. Ello se comprobó por análisis del ADN de cultivos obtenidos en esa época de cuatro pacientes con SIDA/TB MR, ya fallecidos⁷. Posteriormente se ha comprobado la transmisión de esta misma cepa MR de *M. tuberculosis* en pacientes SIDA en cuatro hospitales del conurbano bonaerense. Por el número total de casos afectados —que llegaría a 60— y por su amplitud y duración, sería ésta la microepidemia o «brote» (*outbreak*) de TB MR de mayor magnitud, hasta ahora documentado.

En este mismo número de MEDICINA se informan otros casos de transmisiones intrahospitalarias de *M. tuberculosis* MR, comprobadas en grandes hospitales del país.

Los llamados brotes de TB MR son quizás el más serio desafío al control de las infecciones nosocomiales⁸. Entre las causas que favorecen la transmisión intrahospitalaria de TB MR, en especial a pacientes inmunodeprimidos por HIV/SIDA, se pueden enumerar: (a) la demora en el diagnóstico de la TB en pacientes inmunodeprimidos o no, internados por otras afecciones; (b) el carácter bacilífero —altamente contagioso— de algunos de estos casos; (c) las internaciones de pacientes HIV/SIDA y enfermos tuberculosos crónicos, no co-infectados por HIV, en las mismas salas; (d) la deambulación de los pacientes en y entre las salas; (e) la insuficiente ventilación de las instalaciones; y (f) el empleo compartido de facilidades y equipos en servicios auxiliares de diagnóstico⁷. Esta transmisión sin duda ocurre tanto para cepas sensibles como para cepas MR de *M. tuberculosis*. La diferencia —que pone de manifiesto a estas últimas— es el fracaso del tratamiento antituberculoso estándar, y la altísima mortalidad asociada.

La TB MR parece ser una infección emergente en Buenos Aires, ya instalada en algunos hospitales. ¿Cómo prevenir y controlar la transmisión de la TB que ocurre en ese medio hospitalario, entre los casos bacilíferos —fuentes de infección— coinfectados o no por HIV, y otros pacientes altamente susceptibles (inmunodeprimidos, HIV/SIDA)?

Este no es un problema aislado. Entre las posibles causas de un crecimiento de la MR tal como el hallado en la encuesta antes citada, se podrían citar: (a) la falta esporádica de algunos medicamentos en los centros de salud donde se asiste al paciente tuberculoso; (b) la insuficiente aplicación del tratamiento supervisado o directamente observado (conocido en EUA como DOT-directly observed treatment), que facilita el cumplimiento completo del mismo; y (c) algunas deficiencias de organización y de recursos en el Programa de Control de Tuberculosis y en los servicios generales de salud.

Cuando a estas condiciones se suma la endemia de HIV/SIDA, que agrega contactos altamente susceptibles a la TB, el problema se potencia. En esta situación se debe considerar, con carácter de emergencia, la aplicación de medidas de prevención y protección contra la transmisión intrahospitalaria de la TB. Estas medidas no sólo deben ser eficaces, sino también sencillas, operativamente aplicables, y de un costo manejable para nuestros hospitales. Ellas deben —además— alcanzar tanto a los pacientes como a los trabajadores de salud.

Algunos procedimientos relativamente simples y ya probados en condiciones semejantes⁹ pueden contribuir a superar esta emergencia: 1) la pronta identificación de los casos bacilíferos y su inmediato tratamiento supervisado; 2) el aislamiento de aquéllos hospitalizados por otras razones médicas —cuyo número debería limitarse a un mínimo— en habitaciones con presión negativa, lograda por extracción de aire directamente al exterior; y 3) la buena ventilación de todas las instalaciones.

Isabel N. de Kantor, Viviana Ritacco, Lucía Barrera

INPPAZ (OPS/OMS), e Instituto Nacional de Microbiología Carlos Malbrán,
Avda. Vélez Sarsfield 563, 1281 Buenos Aires

1. WHO. Communicable diseases prevention and control. New, emerging and re-emerging infectious diseases. Resolution of the Executive Board. Document EB96.R12. Geneva, January 28, 1995.
2. Ministerio de Salud y Acción Social, Instituto Nacional de Epidemiología E. Coni. Análisis de la morbilidad por tuberculosis en la R. Argentina. Documento EP.TB. 29/95, Santa Fe, 1995.
3. Vareldzis BP, Grosset J, de Kantor I et al. Drug-resistant tuberculosis: laboratory issues. World Health Organization recommendations. *Tubercle and Lung Dis* 1994; 75: 1-7.
4. Amadio G. Initial and acquired drug resistance to antituberculous drugs in Argentina. *Tub and Lung Dis* 1994 (Suppl); 75: 37.
5. WHO Tuberculosis Programme and International Union against Tuberculosis and Lung Disease. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis. Document WHO/TB/94.178, Geneva, 1994.
6. Argentine Commission on TB Bacteriology (G. Amadio, Chairperson) and TB Laboratory Network. Surveillance of antituberculous drug resistance in Argentina (Summary) *Tub and Lung Dis* 1995; 76 (Suppl): 97.
7. Ambroggi M., Ritacco V., Reniero A. et al. Análisis de cepas *Mycobacterium tuberculosis* multirresistentes por *fingerprinting* de ADN: evidencia de transmisión hospitalaria. Comunicación al 25 Congreso Argentino de Tisiología y Neumonología, Buenos Aires, Oct. 22-25, 1995.
8. Tapper M. I. Where are we in tuberculosis infection control? *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995; 16: 125-127.
9. Fridkin SK, Managan L, Bolyard E et al. SHEA CDC TB Survey. Part I: Status of TB infection control Programs at Member Hospitals, 1989-1992. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995; 16: 129-134.

- - - -

And in the game of science –or life– the highest goal isn't simply to win, it's to win at something really difficult. Put another way, it's to go somewhere beyond your ability and come out on top.

Y en el juego de la ciencia –o de la vida– el objetivo principal no es simplemente ganar, es ganar en algo realmente difícil. Dicho de otra manera, es ir más allá de sus habilidades y salir ganando.

James D. Watson

Succeeding in science: some rules of thumb. *Science* 1993; 261: 1812

Radicales libres de oxígeno e infección por HIV

¿Pueden ser útiles los antioxidantes?

El hombre, como criatura aeróbica, ha desarrollado mecanismos fisiológicos sumamente complejos para aprovechar el oxígeno del medio ambiente, quedando expuesto a la agresión que produce el mismo sobre estructuras celulares a través de lo que se denomina daño oxidativo.

Existe un balance fisiológico entre los factores de oxidación celular que ejercen su efecto lesivo por medio de la generación de radicales libres de oxígeno y las defensas antioxidantes que actúan como tales al aceptar fácilmente electrones de sustratos oxidados. Si la producción de radicales libres supera a la de sustancias antioxidantes puede producirse lesión celular.

La generación de especies reactivas de oxígeno (radical superóxido, radical hidroxilo, peróxido de hidrógeno, entre otras), parece ser la vía final común por la que diversas noxas (radiaciones ionizantes, alcohol, nicotina, fármacos y carcinógenos químicos) pueden provocar daño a las distintas estructuras de la célula.

Los radicales libres son compuestos altamente reactivos e inestables, debido a la presencia de un electrón célibe en el orbital externo. Este electrón no apareado se transmite a otros sistemas biológicos y así puede producirse un doble efecto. Por un lado se destruye, por ejemplo, la noxa responsable de un proceso inflamatorio pero por otro puede también agredirse a estructuras celulares nobles (ácidos nucleicos, proteínas y aminoácidos, lípidos y lipoproteínas, carbohidratos y componentes del tejido conectivo), causando diferentes grados de daño celular en la función de la membrana, el metabolismo, o la expresión genética.

Estos compuestos reaccionan con moléculas clave de las membranas plasmáticas, especialmente aminoácidos, con los ácidos nucleicos, con grupos sulfhidrilos y con ácidos grasos no saturados. Tienen la propiedad de generar reacciones autocatalíticas, en las que las moléculas con las que se relacionan, se convierten también en radicales libres. Así se propaga una reacción en cadena y el número de especies reactivas de oxígeno permanece constante.

Actualmente se relaciona a los radicales libres con la génesis de diversos procesos degenerativos, inflamatorios, neoplásicos e infecciosos (sepsis). Existen numerosas evidencias que señalan la participación de los radicales libres y las señales mediadas por oxidación, en la patogenia de la aterosclerosis y el cáncer. Más recientemente se ha reconocido el papel que éstos juegan en relación con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV).

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), causado por la infección por HIV, destruye específicamente los linfocitos CD4 posibilitando la infección por agentes oportunistas y el desarrollo de determinadas neoplasias. El estado inmunológico de los pacientes infectados por el HIV está signado por el deterioro progresivo, incluso en aquellos pacientes que siendo HIV positivos no han presentado aún evidencias clínicas de enfermedad¹.

Se ha propuesto que la infección por HIV, al igual que la producida por otros virus produce stress oxidativo directamente relacionado con las lesiones tisulares. El supuesto de que los agentes antioxidantes pueden aumentar la respuesta inmune celular, está recibiendo actualmente mayor atención y ha sido motivo de numerosos ensayos clínicos. Existe en los pacientes HIV positivos un estado pro-oxidante como resultado de la sobreproducción de especies reactivas de oxígeno, combinado con una deficiencia nutricional y metabólica de sustancias antioxidantes lo que puede llevar a una mayor replicación viral².

El principal agente antiviral actualmente aprobado para el tratamiento del SIDA, la Zidovudina (AZT), presenta una toxicidad tiempo y dosis dependiente significativa. Los radicales libres de oxígeno han sido implicados por trabajos recientes tanto con los mecanismos que median la toxicidad por AZT y otras drogas, como con la patogénesis de la enfermedad misma (estimulando la replicación viral)³.

El glutatión, a nivel extracelular, protege a las células de la injuria oxidativa y es el principal transportador del aminoácido cisteína; en el interior de las células funciona como un agente antioxidante directo e indirecto al intervenir en la síntesis proteica, en la formación de precursores de los ácidos nucleicos, y como cofactor de numerosas enzimas. Se cree que el glutatión es importante en el inicio y la progresión de la activación linfocitaria y que es esencial en las reacciones inmunes. Su depleción podría potenciar la replicación del virus de la inmunodeficiencia humana, especialmente en individuos que tienen concentraciones plasmáticas elevadas de citoquinas inflamatorias, ya que estas citoquinas estimulan la replicación del HIV más eficientemente en células depletadas de glutatión⁴.

Se ha descrito que la concentración intracelular de antioxidantes, principalmente glutatión en monocitos y linfocitos de sangre periférica de pacientes HIV positivos asintomáticos, es ligeramente menor que la de los controles sanos. Estos niveles son aún más bajos en pacientes con el complejo relacionado con SIDA y SIDA propiamente dicho⁵. Algunos autores han hallado que la concentración plasmática de este antioxidante en los pacientes infectados por el HIV es de sólo el treinta por ciento comparado con una población de testigos sanos de características similares. Se observó una mejoría estadísticamente no significativa en los niveles de glutatión en pacientes tratados con AZT⁶.

La evidencia de compromiso inmunológico oxidativo en la infección por HIV está determinada por el aumento de la concentración plasmática de malondialdehído, producto de la peroxidación lipídica⁷. La producción de peróxido de hidrógeno en los pacientes HIV positivos no se altera o se encuentra aumentada, y se considera que el daño linfocitario es consecuencia de un déficit en la remoción de este radical tóxico del oxígeno. Se ha observado también que el mercaptoetanol y la N-acetilcisteína, ambos compuestos tiólicos capaces de aumentar las reservas intracelulares de glutatión, estimulan *in vitro* la producción de células T en pacientes con SIDA⁸.

La apoptosis (muerte celular programada) es un mecanismo probable de pérdida de células inmunes en pacientes HIV positivos y con SIDA. Los fenómenos involucrados incluyen alteraciones en las vías metabólicas y en los sistemas de transporte de electrones, disminución de la producción intracelular de ATP, pérdida de la regulación intracelular de calcio, activación de endonucleasas y fragmentación del ADN. La expresión del antígeno Fas en la membrana de los linfocitos CD4 sería inducida por la infección por el virus HIV y al asociarse al receptor del factor de necrosis tumoral (TNF) alfa se correlacionaría con el desarrollo de apoptosis. El Fas linfocitario estaría aumentado en los pacientes HIV positivos y con SIDA, sugiriendo una vinculación entre este aumento y la apoptosis de linfocitos *in vivo*⁹.

El stress oxidativo es un determinante importante de replicación del virus, mediante la activación de TNF kappa B y alfa, los cuales actúan en la región promotora del genoma viral y estarían regulados por el estado de óxido-reducción¹⁰.

Se ha ensayado el uso de antioxidantes como el ácido alfa lipoico y la N-acetilcisteína para bloquear la transcripción viral mediada por estos factores, y se ha demostrado que este modelo actúa especialmente en células previamente depletadas de glutatión¹¹. Tanto la procisteína (prodroga de la cisteína que requiere conversión intracelular por 5-oxoprolinasa)¹² como la N-acetilcisteína y la cisteína se utilizan con el fin de aumentar la concentración intracelular de glutatión reducido e inhibir el TNF (especialmente kappa B). Se han identificado varios fármacos además de la N-acetilcisteína que son capaces de inhibir la acción de TNF alfa *in vitro*. Ellos son la pentoxifilina, los carbamatos, la talidomida, y el ketotifeno. Asimismo se ha observado que la ciclosporina y el FK 506 bloquean la liberación de TNF aunque no se conoce la especificidad ni el mecanismo de acción¹³.

De acuerdo a lo mencionado, la restauración de los niveles intracelulares de glutatión disminuiría la acción de los radicales libres, inhibiría la estimulación viral por citoquinas inflamatorias y bloquearía parcialmente la producción viral. El restablecimiento del nivel de agentes antioxidantes en estos pacientes contribuiría además a restaurar ciertas deficiencias funcionales de los linfocitos T y permitiría aliviar la caquexia y el estado de deterioro general que se encuentra en las etapas más avanzadas de la infección por HIV. En este sentido se han ensayado diversas drogas con propiedades antioxidantes. La penicilamina inhibe la producción de HIV *in vitro* e *in vivo* pero tiene importantes efectos adversos¹⁴. La pentoxifilina, un potente inhibidor del TNF alfa, ha sido utilizada en pacientes con cáncer con el fin de aliviar la caquexia¹². Se ha observado que disminuye asimismo la replicación de HIV y ha sido propuesta para el tratamiento del SIDA¹⁵. La vitamina C también sería capaz de inhibir la replicación viral *in vitro* sinérgicamente con N-acetilcisteína pero no con glutatión¹⁶. La N-

acetilcisteína ha sido utilizada en el tratamiento del SIDA por sus efectos antirretrovirales in vitro, su escasa toxicidad, su tolerabilidad por vía oral y su bajo costo⁵.

Sin duda, el rol de los antioxidantes en relación con la infección por HIV requerirá nuevas investigaciones hasta poder establecer su exacta dimensión terapéutica, pero dado que el tratamiento de los procesos infecciosos oportunistas y neoplásicos y los agentes antirretrovirales han logrado modificar sólo parcialmente la historia natural de este proceso, además de ser tóxicos y costosos, nuevas alternativas de tratamiento merecen ser exploradas.

Jorge Kilstein, Raúl Sala, Alcides Greca, Carlos Battagliotti
Hospital Escuela Eva Perón,
2152 Granadero Baigorria, Santa Fe

1. Buhl R. Imbalance between oxidants and antioxidants in the lungs of HIV seropositive individuals. *Chem Biol Interact* 1994; 91: 147-58.
2. Greenspan HC, Arouma O. Could oxidative stress initiate programmed cell death in HIV infection? A role for plant derived metabolites having synergistic antioxidant activity. *Chem Biol Interact* 1994; 91: 187-97.
3. Revillard J, Vincent C, Favier A, Richard MJ, Zittoun M, Kazatchkin E. Lipid peroxidation in HIV infection. *J Acq Im Sind* 1992; 5: 637-8.
4. Staal F, Ela SW, Roederer W, et al. Glutathione deficiency and Human Immunodeficiency Virus infection. *Lancet*. 1992; 339: 909-12.
5. Halliwell B, Cross CE. Reactive oxygen species, antioxidants and Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Arch Int Med* 1991; 151: 29-31.
6. Buhl R, Holroyd KJ, Mastrangeli A, et al. Systemic glutathione deficiency in symptom free HIV seropositive individuals. *Lancet*. 1989; 11: 1294-6.
7. Sönerborg A, Carlin G, Akerlund G, Jarstrand C. Increased production of malondialdehyde in patients with HIV infection. *Scand J Infect Dis* 1988; 20: 287-90.
8. Favier A, Sappey C, Leclerc P, Favre P, Micoud M. Antioxidant status and lipid peroxidation in patients infected with HIV. *Chem Bio Interact* 1994; 91: 157-8.
9. Ruibal-Ares B, Riera N, Bracco M. E. Apoptosis. Su papel en la ontogenia del sistema inmune y en la infección por HIV. *Medicina (Buenos Aires)* 1994; 54: 661-71.
10. Baruchel S, Wainberg MA. The role of oxidative stress in disease progression in individuals infected by the human immunodeficiency virus. *J Leukoc Biol* 1992; 52: 111-4.
11. Staal F, Roederer M, Raju PA, et al. Antioxidants inhibit stimulation of HIV transcription. *AIDS-Res-Hum-Retroviruses*. 1993; 9: 299-306.
12. Porta P, Aebi S, Summer K. L-2-oxothiazolidine-4-carboxylic acid, a cysteine prodrug: pharmacokinetics and effects on thiols in plasma and lymphocytes in humans. *J Pharmacol Exp Ther* 1991; 257: 331-4.
13. Aznar Muñoz R. Factor de necrosis tumoral y SIDA. *Med Clin (Barc)* 1995; 104: 29-34.
14. Scheib R, Parenti D, Simon Q. Prolonged antiviral activity of D-penicillamine in human immunodeficiency virus-infected homosexual men. *Am J Med* 1987; 83: 608.
15. Fazely F, Dezube B. Pentoxifylline (Trental) decreases the replication of human immunodeficiency virus type 1 in human peripheral blood mononuclear cells and cultured T cells. *Blood* 1991; 77: 1653-6.
16. Hararek S, Jariwalla R. Comparative study of the anti-HIV activities of ascorbate and thiol-containing reducing agents in chronically HIV-infected cells. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 1231-5.

Basic research is not the same as development. A crash programme for the latter may be successful; but for the former it is like trying to make nine women pregnant at once in the hope of getting a baby in a month's time.

La investigación básica no es lo mismo que el desarrollo. Para este último, un programa intensivo puede tener éxito pero para aquella, es como tratar de embarazar nueve mujeres a la vez con la esperanza de obtener un bebé en un mes.

Richard Doll