

Enfermedades infecciosas emergentes en Uruguay: memorias del siglo XX

María Hortal^{1*}, Gabriela García Gabarrot¹

Resumen

Las enfermedades emergentes, no son eventos epidemiológicos nuevos: desde la antigüedad existieron epidemias, inclusive en territorio uruguayo. La globalización con intervención de múltiples factores, acentuó el dinamismo biológico de los agentes infecciosos y de las poblaciones humanas. Considerando como enfermedad emergente la ocasionada por un agente nuevo o la que produce un número de casos que sobrepasa el número esperado, que invade un área geográfica diferente o reaparece luego de una prolongada desaparición, se intentó recuperar memorias de epidemias ocurridas, en Uruguay, durante el siglo XX. Se destacó además, el progreso de los conocimientos sobre la biología de los agentes infecciosos y su control. Muchas de las enfermedades endémico-epidémicas de las primeras décadas del siglo, al finalizar este fueron controladas por vacunas. También subsisten brotes de otras enfermedades transmisibles o aparecen etiologías desconocidas. Para lograr toda esta información se efectuó una revisión bibliográfica, pero se localizaron relativamente pocas publicaciones de epidemias bacterianas o virales. Sin embargo, la información recuperada permitió seguir el comportamiento de las enfermedades prevalentes, apreciar a través de los años, la evolución de sus brotes epidémicos, los éxitos y fracasos de recursos para su control, así como la capacidad de subsistencia de la mayoría de los agentes infecciosos. En el mundo y en Uruguay, durante el siglo XX, fue sorprendente la expansión de los conocimientos que partiendo de una incipiente microbiología alcanzaron un alto nivel científico / técnico que permitió comenzar una nueva centuria con auspiciosas posibilidades para enfrentar persistentes y imprevisibles desafíos.

Palabras clave

Epidemia, enfermedad infecciosa emergente, agente infeccioso, globalización.

Title

Emerging infectious diseases in Uruguay: memories from the XXth century.

Abstract

Mankind has faced infectious disease epidemics since the dawn of history, but in our globalized world they are now called emerging infectious diseases. These are defined as an infection which is new in a population, or which has existed but is rapidly increasing its prevalence or geographic range, or which arises again after remaining dormant for a long period.

These diseases have become more frequent because new dynamic factors act upon the behavior of the infectious agents and the target populations. Our purpose has been to look for publications dealing

1. Programa de Desarrollo de las Ciencias Básicas (PEDECIBA), Universidad de la República, Uruguay.

* Contacto: María Hortal. E-mail: marujahortal@gmail.com

with outbreaks occurring in Uruguay during the XXth century, and simultaneously demonstrate the evolution of the biologic knowledge and resources for their control.

Several frequent endemo-epidemic diseases which were common during first decades were vaccine-controlled by the end of the century, while others persisted or the introduction of new agents caused epidemics. Locating bibliography describing bacterial or viral epidemic outbreaks has proved difficult. Anyway we were able to describe epidemics of the prevalent infectious diseases and evaluate the success or failure in their control. It has also helped to study the infectious agents strength to survive. Both worldwide and in Uruguay the scientific and technical progress achieved during XXth century was surprising: from an incipient microbiology in hundred years a high level of knowledge has enabled us to be prepared for renewed challenges.

Key Words

Epidemic, emerging infectious disease, infectious agent, globalization.

Visión general

La continua emergencia de enfermedades infecciosas, permite afirmar que su historia completa aún no se ha escrito [1]. Al dinamismo de la biología de los agentes infecciosos y de las poblaciones humanas, se agrega una gran complejidad de viejos y nuevos factores que, actualmente, aceleran su aparición. Sin embargo, las enfermedades emergentes no son eventos epidemiológicos nuevos: desde la antigüedad existieron epidemias, inclusive en territorio uruguayo, durante la conquista, la introducción de la viruela, el sarampión y otras enfermedades transmisibles, produjeron grandes desastres demográficos en la población indígena [2].

Considerando como enfermedad emergente la ocasionada por un agente nuevo o la que produce un número de casos que sobrepasa el número esperado, que invade un área geográfica nueva o reaparece luego de una prolongada desaparición, se intentará recordar eventos ocurridos durante el siglo XX en Uruguay [3]. A la vez, se destacará el progreso de los conocimientos de la biología de los agentes infecciosos y su control, desde el simple lavado de manos hasta las más efectivas vacunas.

Resulta oportuno destacar de donde partimos

y a donde se llegó al finalizar el siglo XX. En los primeros años, el país contaba con 1.042.686 habitantes, de los cuales 309.201 vivían en Montevideo (Censo 1906), en tanto que al finalizar el siglo la población alcanzaba a 3.137.188 habitantes (Censo 1998). La expectativa de vida al nacer, de 41.7 años pasó a ser de 74.54 años y la tasa de mortalidad infantil, condicionada por diferentes circunstancias, desde 106/1.000 nacidos vivos llegó a 14.1/ 1.000 luego de los cien años analizados [4, 5].

Sin pretender seguir un orden cronológico riguroso de los brotes epidémicos de enfermedades bacterianas y virales, ocasionalmente superpuestas en el tiempo, se describirá su ocurrencia a veces documentada en publicaciones y en informes, o en ocasiones, persistiendo en la memoria colectiva. No se incluirán las infecciones intrahospitalarias o brotes institucionales cuyos agentes y población expuesta revisten características diferentes de lo que sucede en la comunidad. Tampoco se mencionarán los aumentos estacionales de virus respiratorios y de agentes de diarrea predominantes en algunos sectores de la población [6, 7]. Tampoco se mencionará la emergencia de agentes infecciosos posteriores a la globalización repetidamente señalada en publicaciones recientes.

La emergencia de algunas de las enfermedades infecciosas, se vinculan con eventos internacionales, pero muchas responden a diversos factores nacionales que afectan la población general o a comunidades locales. Durante los primeros años del siglo, las enfermedades infecciosas predominaban tanto en niños como en adultos. Hasta 1934, mediante la cuarentena de viajeros en la Isla de Flores (situada frente a la costa uruguaya de Canelones y Montevideo) y otras medidas de sanidad de fronteras, se trataba de evitar el ingreso al país de nuevos agentes infecciosos.

Paulatinamente, distintas vacunas, fueron consiguiendo reducir la morbilidad y mortalidad infantil, a la vez que el descubrimiento de los antibióticos posibilitó un efectivo manejo de las infecciones bacterianas. Cuando se vislumbraba una solución definitiva del impacto de muchas enfermedades infecciosas, comenzó una nueva era, en la que intervinieron múltiples factores. La resistencia bacteriana a los antibióticos aseguraba la supervivencia y expansión de los principales agentes, que lograban así, una forma de evadir la presión ejercida por antibióticos y vacunas.

Hacia el final del siglo, Uruguay experimentó una transición epidemiológica, pues las enfermedades no transmisibles ocuparon los primeros lugares en las estadísticas nacionales [8]. Sin embargo, diversas influencias asociadas a la globalización con ilimitados intercambios internacionales de personas, mercaderías y microorganismos potenciaron la emergencia de enfermedades infecciosas [9]. El mundo microbiano cambió con diseminación de nuevos clones de bacterias resistentes a uno o más antibióticos y también, la incontrolable variabilidad genética de los virus ARN, propició la aparición de nuevas etiologías virales [10].

En diferentes oportunidades, la escasez de recursos económicos, restó eficiencia a los controles de salud pública mundial, lo que creó brechas, inclusive en las estructuras sanitarias nacionales, contribuyendo a la emergencia o reemergencia de

enfermedades infecciosas [11].

Aunque existe abundante literatura nacional sobre las enfermedades infecciosas emergentes de las últimas décadas, creemos que los ejemplos rescatados documentan y completan todo lo ocurrido durante el último siglo [12-14].

Memorias rescatadas

Los comienzos: etiologías y controles

Hacia fines del siglo XIX, los descubrimientos de etiologías bacterianas por Pasteur y Koch con la contribución de otros notables investigadores, establecieron nuevos conceptos sobre microbiología, antisepsia e higiene ambiental. En Uruguay, la formación de médicos en Europa, contribuyó con grandes adelantos para la clínica y cirugía de la época, complementada por la reorganización de hospitales de niños y de adultos [15]. Existía entonces, un Estado liberal y democrático, que se preocupaba por las consecuencias para la salud de las enfermedades infecciosas y su repercusión sobre la economía nacional [16]. Todo ello marcó la entrada en el nuevo siglo con una renovada visión, punto de partida de importantes logros.

Sin embargo, al comienzo del siglo XX, la tuberculosis persistía alcanzando a todas las clases sociales, el último brote de fiebre amarilla en las capitales del Plata (Buenos Aires, Montevideo), documentado por el célebre cuadro de Juan M Blanes (Un episodio de la fiebre amarilla en Buenos Aires, 1871), mantenía vigente la amenaza de nuevas epidemias de la enfermedad [17].

Las enfermedades infecciosas eran endémico-epidémicas, con predominio de las habituales de la infancia, como lo ilustra una epidemia de sarampión, descrita en 1904, por una publicación del Profesor Luis Morquio, maestro de la pediatría uruguaya y gestor de acciones trascendentes en beneficio de la niñez [18, 19].

En general, la difteria era uno de los problemas de salud más acuciantes, con mortalidad que afectaba a niños, e inclusive a adultos. Sus exacerbaciones periódicas, determinó la creación

del Centro Antidiftérico (1932). Las cifras de la última epidemia con 8.749 casos y 398 fallecidos, demuestran la magnitud del problema [20]. El mayor énfasis se puso en la profilaxis, lo que se logró vacunando con la anatoxina diftérica, cuya aplicación se hizo obligatoria a partir de 1944. Veinte años después (1964), al disminuir la cobertura de la vacuna, comenzaron a aumentar las denuncias y un inesperado brote de difteria en Salto, obligó a actualizar las técnicas confirmatorias de *Corynebacterium diphtheriae* [21]. Recién en 1975, se registró el último caso de difteria en el país [22].

En 1896 se había creado el actual Instituto de Higiene - entonces Instituto de Higiene Experimental - con el fin de investigar la fiebre amarilla y luego producir suero antidiftérico, único recurso terapéutico para tratar a los enfermos de difteria.

Su primer director, el científico italiano José Sanarelli, al estudiar una epizootia en conejos, llegó a la conclusión de que la mixomatosis era producida por un agente transmisible capaz de atravesar los filtros que retenían a todos los microbios hasta entonces conocidos. Fue así como, en Uruguay, el siglo XIX se cerró con la descripción de la etiología de la mixomatosis ocasionada por uno de los primeros virus reconocidos en el mundo [23]. A pesar de este hallazgo, no se planteó la etiología viral en enfermedades prevalentes como la viruela (alastrin o viruela menor).

La vacunación antivariólica se comenzó a aplicar poco después de que Artigas la solicitara al Cabildo de Montevideo en 1816. Desde entonces se aceptaba que la viruela era una enfermedad del ganado vacuno (cow-pox) y que se transmitía al hombre a través del contenido de las pústulas de los animales. Durante años, la cobertura de la vacuna fue baja, de modo que el virus seguía transmitiéndose, produciendo epidemias en Montevideo (1900-1904 y 1906-1911), y también brotes de la enfermedad en el interior del país, como lo evidencia la publicación sobre la epidemia de

Paysandú en 1904 [24]. La vacunación fue obligatoria a partir de 1911 y recién en 1936 se produjo el último brote de viruela [22].

En el caso de la influenza tampoco se pensó en una etiología viral, frente a su reiterada actividad estacional, o en ocasión de la primera pandemia del siglo, en 1918-19. El síndrome gripal, conservaba el nombre “influenza” que aludía a la “influencia de las estrellas” que según los antiguos era la causa de la enfermedad.

En EE.UU., en 1933 se aisló el primer virus influenza A y luego el influenza B. Estudios moleculares y serológicos retrospectivos demostraron que la pandemia de 1918-19, fue causada por una variante de influenza A, subtipo H1N1, cuya excepcional agresividad también alcanzó a Uruguay, con más de 2.000 fallecidos [25-27].

Una vacuna de influenza, de muy limitada aplicación, no evitó la segunda epidemia de influenza del siglo (1957) provocada por influenza A, subtipo H2N2, que reemplazó al subtipo H1N1 predominante hasta el momento. En 1967, el virus influenza A del humano, experimentó otro cambio antigénico importante, responsable de la pandemia por el subtipo H3N2. La presencia de ese subtipo se demostró en la Sección Virus del Instituto de Higiene, mediante los primeros aislamientos del virus influenza en huevos embrionados de gallina [28]. Finalmente, en 1977 se produjo un nuevo impacto por la reaparición del subtipo H1N1 [29].

Anualmente se producía una única vacuna de influenza para ambos hemisferios, primero se aplicaba en el norte, y más tarde en el hemisferio sur. A partir de 1997, se comenzó a producir una vacuna específica para el hemisferio sur, con subtipos más actualizados que los empleados hasta la fecha.

Tiempo después, a instancias de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), el Ministerio de Salud Pública (MSP) comenzó a ofrecer - en marzo-abril de cada año - la vacuna de influenza (con antígenos de dos subtipos de influenza A y

uno del B) que priorizaba su aplicación a grupos de riesgo (embarazadas, niños menores de 5 años, adultos mayores de 65 años, personas con patologías crónicas y personal de salud) [30].

Bordetella pertussis, el agente causal de tos convulsa o tos ferina, ha sido bien caracterizado del punto de vista microbiológico, pero se dispone de poca información de su comportamiento epidemiológico antes de la vacunación. Algunos datos de mortalidad infantil, con destacables aumentos periódicos, podrían corresponder a brotes de la enfermedad [25]. Su comportamiento es cíclico, con aumento en el número de casos cada 3-5 años y prevenible por una vacuna, que se aplica en Uruguay desde 1966 [22]. Sin embargo ya en la década del 90 comenzaron a resurgir casos en adolescentes y adultos, quienes transmiten la enfermedad a los lactanes pequeños, por lo que se le consideró como una enfermedad reemergente [31].

El tétanos, aunque producía casos esporádicos en adultos e infecciones en recién nacidos, interesaba especialmente por su patogenia que dependía de una toxina similar a la diftérica. Ambas podían detoxificarse y así convertirse en un inmunógeno que inyectado, era capaz de inducir resistencia a la enfermedad.

El éxito logrado con la vacunación para el control de la difteria, marcado con el cierre del Centro Antidiftérico, estimuló la prevención de las otras enfermedades como la tos convulsa y el tétanos. Durante la década del cuarenta el Instituto de Higiene, actualizado en los avances científicos internacionales, poseía idoneidad suficiente para producir una vacuna trivalente, que confería protección frente a difteria, tos convulsa y tétanos. Para asegurar su aplicación en 1947 el Ministerio de Salud Pública creó la Oficina de Contralor de Vacunas Preventivas.

Efectivas medidas sanitarias (agua potable, eliminación de excretas, sanidad de alimentos, cadena de frío) habían reducido los riesgos de propagación de enfermedades, lo que se comple-

mentó con una mejor comprensión de la historia natural de las infecciones bacterianas. Paulatinamente, en el mundo y en Uruguay, se fueron reconociendo etiologías virales, cuyas características epidemiológicas apuntaban al imperativo de contar con medidas profilácticas.

Desarrollo de la virología: prevención de virosis

Tecnologías apropiadas para el aislamiento y cultivo de diferentes virus fueron fundamentales para el diagnóstico etiológico y la epidemiología de las principales virosis. En el Laboratorio de Bacteriología de la Intendencia de Montevideo se preparaba la vacuna antivariólica y en ese ámbito surgieron los primeros intentos de cultivos virales [32].

La inoculación de animales de experimentación, incluyendo primates y embriones de pollo, permitió el aislamiento y replicación de diferentes virus. La incorporación en 1949 de técnicas de cultivos celulares fueron recursos cruciales para el desarrollo de la virología [33]. Su empleo aceleró la caracterización de los virus de la poliomielitis, con la identificación de los tres tipos del virus (I, II y III), antigénicamente diferentes, cuya representación era imprescindible para desarrollar una vacuna que protegiera frente a la enfermedad.

En los países desarrollados, las epidemias de poliomielitis causaban muertes y secuelas importantes en muchos de los sobrevivientes. El virus era de transmisión oral-fecal, la que era facilitada por condiciones sanitarias deficitarias. Paradójicamente, las malas condiciones higiénicas favorecían la inmunización temprana de los niños por repetidas exposiciones a los virus, por lo cual también en Uruguay, rara vez se observaban casos de parálisis infantil excepto algunos casos en edades mayores. Este fenómeno se repitió luego de la vacunación por desplazamiento de los susceptibles hacia nuevos grupos etarios.

A principios del siglo, se describieron los

primeros casos de poliomielitis en Uruguay, seguidos por una persistente endemia [34]. En 1936-37 surgió un brote de parálisis infantil, con 286 casos denunciados y una letalidad de 3,87% [35-37]. En 1955 ocurrió la mayor epidemia de la historia del país, con 497 casos y una incidencia de 18/100.000, lo que urgió la aplicación en 1957 de la vacuna Salk (inyectable, con virus inactivados). Al año siguiente (1958), luego de encendidas discusiones, se autorizó su reemplazo por la vacuna Cox, con virus vivos atenuados, en cápsulas para vía oral, seguida en 1962, por la vacuna Sabin, también con virus atenuados, administrada en tres dosis, cada capsula con uno de los tres tipos del virus [38,39].

Otro brote de poliomielitis ocurrió en Montevideo, cuando ya se estaba vacunando. Al reconocer que la epidemia no era causada por el serotipo de la cápsula que se estaba administrando, se decidió cambiarla por la cápsula con el serotipo epidémico con lo que se logró controlar la enfermedad (Héctor C. Tosi, comunicación personal, 1962).

Durante las epidemias de poliomielitis, eran frecuentes los casos en grupos familiares, cuya transmisión era 40% mayor que en la población general [25]. El estudio de una familia con 7 niños, de los cuales, 4 enfermaron, confirmó en Montevideo ese fenómeno. Además, uno de los niños presentó una forma poco frecuente de la enfermedad, ya que cursó una meningoencefalitis por poliovirus [40]. La investigación etiológica de otro grupo familiar, identificó otro enterovirus, un Cocksackie B3 [41].

En 1978, se registró en el país el último caso de poliomielitis por virus salvaje [22].

El sarampión era en general, considerado una enfermedad benigna de la infancia, con epidemias cada 3 o 4 años como lo muestran los registros de 1912, 1916, 1920, 1923 y 1927. En 1930, un brote de mayor magnitud alcanzó una incidencia de 294/ 100 000 habitantes [42]. La mayoría de los casos más graves o mortales se debieron

a dobles infecciones, al coincidir con un brote de difteria o con tuberculosis. En el sarampión el compromiso respiratorio revestía mayor severidad cuando se asociaba a tos convulsiva [43]. Con la obligatoriedad de la vacuna triple cesaron los casos complicados con difteria y tos convulsa. La vacuna del sarampión si bien no logró su erradicación como en el caso de la viruela, alcanzó prácticamente la eliminación de los casos a partir de 1982, con la instrumentación del programa ampliado de inmunizaciones (PAI) [44-46]. Sin embargo, inesperadamente, en 1999, a partir de dos casos importados de Argentina, reapareció en Montevideo y Maldonado un pequeño brote de sarampión con 34 enfermos denunciados [47].

La rubeola era otra de las enfermedades prevalentes de la infancia, pero un considerable número de adultos jóvenes también enfermaban. En esos casos, adquiriría trascendencia la infección en mujeres en edad fértil, y más aún en gestantes que cursaban el primer trimestre del embarazo, período en el cual el virus provocaba malformaciones congénitas en 90% de las infecciones [48, 49]. Notificaciones al MSP permitieron registrar empujes epidémicos en 1964 (2.944 casos) y en 1970, con un aumento significativo de casos, que mantuvieron un promedio de 300 notificaciones anuales hasta la implementación obligatoria de la vacuna en 1982 [50, 51].

La parotiditis también era endémica, con brotes epidémicos cada 3 o 4 años, que según las denuncias al MSP, variaban entre 1.500 y 3.000 casos. La incorporación de la vacuna al PAI, redujo la incidencia de la enfermedad, pero recién se logró su control 10 años después (1992) con la incorporación de una segunda dosis. Unos jóvenes deportistas que retornaban de una competencia en el exterior, iniciaron en el 2004, un brote de parotiditis que alcanzó una incidencia de 66/100.000 [22].

La varicela era endémica en el período prevacunal, pero cada dos o tres años se daba un aumento significativo en el número de casos. En 1998

alcanzó una incidencia estimada de 46.9/100.000 persona-año, aunque probablemente la incidencia se aproximaba a 100 según las denuncias. Las formas más severas de la enfermedad aumentaban con la edad de los pacientes [52]. Fue así como en una reducida población del departamento de Río Negro, la capacidad del hospital local fue desbordada por pacientes con varicelas hemorrágicas (Hortal M, comunicación personal) Al año siguiente (1999) se comenzó la vacunación universal a los niños de un año, lo que constituyó la primera experiencia en América Latina [53].

En la época previa a la vacunación la hepatitis A, en áreas urbanas con falta de adecuada disposición de excretas, era endémica, e hiperendémica cada 4 o 6 años, Su incidencia predominaba en niños de 5 a 14 años, durante los meses de otoño-invierno cuando los ambientes cerrados (guarderías, escuelas, hogares) facilitaban la transmisión de persona a persona. Una comunicación describe una epidemia en la ciudad de Dolores [54] y otra en San Gregorio de Polanco [55]. En esta última, los pobladores del lugar, recuerdan una epidemia anterior que coincidió también con una sequía, cuando la bajante en el lago afectó el abastecimiento de agua potable.

Al inicio de la década del 80, una encuesta serológica demostró, en adultos de Montevideo, una prevalencia de anticuerpos para hepatitis A, cercana al 100% [56]. No obstante, en las últimas décadas, paulatinamente se fue registrando una tendencia descendente de la enfermedad, posiblemente relacionada con mejores condiciones sanitarias y vacunación por iniciativas individuales. Fue recién en este siglo (en el año 2008), cuando la vacuna se incorporó oficialmente al PAI, que se logró un efectivo control de la enfermedad [57, 58].

Los brotes epidémicos de meningitis por virus, están escasamente documentados. Se dispone de una comunicación sobre un episodio en adultos, ocurrido durante el verano 1972-73, en la ciudad de Montevideo. En el líquido céfalo-raquídeo de

128 pacientes se identificaron 53 enterovirus: al comienzo de la epidemia, predominó Coxsackie B5 y luego ECHO 9 [59].

Brotes epidémicos de etiologías bacterianas

Streptococcus pneumoniae, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis* han sido los principales agentes bacterianos de meningitis supurada, cada uno con un comportamiento epidemiológico distinto. Es una enfermedad de denuncia obligatoria y en un considerable porcentaje se obtiene un diagnóstico etiológico, lo cual posibilita medidas sanitarias oportunas, como la quimio-profilaxis a los contactos. La vigilancia epidemiológica se complementa con análisis moleculares de sus agentes etiológicos, lo cual permite reconocer clones con especiales características de virulencia y poder de diseminación [60, 61].

Las meningitis por neumococo predominan en los extremos de la vida, aunque se observan en todas las edades y su incidencia no ha presentado incrementos epidemiológicos significativos [62, 63].

En cambio, las meningitis por *H. influenzae* tipo b, a pesar de no caracterizarse por la magnitud de su incidencia, preocupaba por su gravedad, la frecuencia de sus secuelas y la mortalidad en lactantes tiernos [64].

En 1994, Uruguay decidió aplicar la vacuna conjugada de *H. influenzae* tipo b, la que logró un dramático descenso de las meningitis por esa etiología, convirtiéndose en un ejemplo para toda Latinoamérica [65].

Los brotes epidémicos por *N. meningitidis* han sido y siguen siendo un importante problema de salud pública. En la década del setenta, ocurrió una epidemia por *N. meningitidis* serogrupo C (tasa de ataque de 17,5 por 100.000 habitantes). En esa instancia fue la primera vez que se administró en el país una vacuna polisacáridica A-C [64]. Posteriormente predominó *N. meningitidis*

serogrupo B. En la década del noventa, la tasa anual de meningitis comenzó a aumentar hasta alcanzar 6 casos por 100.000 habitantes y entre 1993 y 1996 volvió a predominar el serogrupo C (73% de los casos) cuando se registraron dos epidemias, una en el departamento de Rivera y otra en Paysandú [66-68]. Para controlar esa situación en 1996 se volvió a administrar la vacuna A-C a niños mayores de dos años y a adultos menores de 20 años, lo que logró un descenso progresivo de las meningitis por esa etiología [61].

Luego de esa intervención volvió a predominar *N. meningitidis* serogrupo B, que persistió, sin presentar aumentos significativos, hasta el fin de la década del noventa [22].

Las estreptococcias y estafilococcias son causa de frecuentes procesos infecciosos, que cubren una amplia gama de cuadros clínicos que van desde procesos benignos hasta muy severos, a veces mortales.

Dentro de las diferentes especies de *Streptococcus*, *S. pyogenes*, en la era pre-antibiótica, tuvo uno de los mayores impactos para la salud [69]. Se observaban, muertes maternas por fiebre puerperal, escarlatinas, ocasionales brotes de erisipelas con puerta de entrada cutánea (lesiones mínimas o importantes y heridas quirúrgicas).

Síndromes no supurativos como la fiebre reumática y la glomerulonefritis pueden asociarse a procesos supurativos, pero son una frecuente complicación post estreptococcica de esa infección. Visto el problema de salud pública creado por la frecuencia de la fiebre reumática post estreptococcica, durante su Ministerio (1972-73) el Profesor Pablo Purriel creó, en el Hospital Pedro Visca, el Centro de Estudio y Prevención de la Fiebre Reumática, enfatizando el diagnóstico precoz y la antibioterapia preventiva [70,71].

Las infecciones por *S. pyogenes* fueron disminuyendo su incidencia y severidad en los comienzos de la segunda mitad del siglo XX, incluso antes del uso generalizado de la penicilina. Sin embargo, a partir de los años ochenta se produjo

la reemergencia de enfermedades estreptococcicas invasoras, sin alcanzar la magnitud observada en la era preantibiótica. Cepas con atributos especiales de virulencia produjeron manifestaciones clínicas no observadas anteriormente, como el shock tóxico y la fascitis necrotizante. Ambos cuadros clínicos de extrema severidad, fueron causa de muerte en pacientes sin patologías de base, ni factores de riesgo. En 1999-2000 *S. pyogenes* provocó una situación epidemiológica peculiar en Uruguay por la inusitada aparición de 8 casos graves, de los cuales 6 fueron mortales [69].

La sobreinfección bacteriana por *S. pyogenes* contribuyó a aumentar la mortalidad durante las pandemias de influenza. En la pandemia de 1918-19 *S. pneumoniae* fue el principal agente bacteriano asociado a neumonías de las que también *S. pyogenes* tuvo participación solo o asociado al neumococo.

Staphylococcus aureus y en mucho menor cuantía *S. epidermidis* son responsables de infecciones de variada trascendencia clínica. Son bacterias muy ubicuas ampliamente diseminadas: *S. aureus* integra la microflora de distintos sectores del cuerpo humano y la portación nasal es frecuente con porcentajes que varían según la actividad del portador. Algunas cepas causan infecciones de severidad variable, y con gran frecuencia protagonizan brotes intrahospitalarios [72]. La disponibilidad de antibióticos revirtió parcialmente la letalidad de infecciones estafilococcicas. [73].

A mediados del siglo las estafilococcias comenzaron a adquirir una frecuencia alarmante. La población infantil era la de mayor susceptibilidad, y dentro de esta, los lactantes y recién nacidos fueron los más afectados con procesos graves y mortales. También resurgieron infecciones osteoarticulares y nuevas patologías como la escarlatina estafilococcica [74].

Brotes epidémicos de estafilococcias comunitarias, están poco documentados, no así infecciones

intrafamiliares, cuya investigación demostró que eran causadas por estafilococos de un mismo tipo fágico [75]. En la década del 60 se recurrió a la tipificación de *S. aureus* por bacteriófagos como herramienta epidemiológica: la identificación de la fuente de infección y de la cadena infecciosa, permitía la aplicación de medidas profilácticas [76].

En 1960 se introdujo la meticilina, pero dos años más tarde se reconocieron algunas cepas resistentes. Hacia fines del siglo se incrementó la circulación de clones de *S. aureus* meticilino resistentes. Estudios filogenéticos y moleculares demostraron que en la comunidad las cepas resistentes (CA-MRSA) tenían mayor virulencia, y eran capaces de infectar a individuos previamente sanos, en tanto que los *S. aureus* (HA-MRSA) aislados de infecciones intrahospitalarias tenían menor poder patógeno, suficiente para agredir a una población más susceptible [77].

La fiebre tifoidea era frecuente en los primeros años del siglo, así como las toxoinfecciones alimentarias. *Salmonella typhi* no solo provocaba cuadros graves en adultos sino que también era frecuente en los niños [78, 79]. Causaba brotes relativamente circunscriptos, ya que, en general, la infección se originaba a partir de un portador o de un alimento contaminado. No se contaba con elementales medidas de higiene, ni se disponía de refrigeración para la conservación de alimentos, tampoco se les envasaba adecuadamente lo que facilitaba toxoinfecciones alimentarias también por bacterias anaerobias [80].

En Uruguay, hasta mediados de la década del 30 la disentería por *Shigella* era la etiología más reconocida, pero estudios sistemáticos de las epidemias de diarreas estivales de los niños, demostraron el predominio de las salmonellas [81]. Las enteritis graves en los niños, eran endémicas en el país, aún a fines de la década del 50. Diferentes tipos serológicos de *Salmonellas* eran los agentes etiológicos que provocaban cuadros diarreicos o compromisos sistémicos con puerta de entra-

da intestinal. Las enteritis en los lactantes, con frecuencia, requerían hospitalización, y su mortalidad era elevada. Mejores condiciones sanitarias redujeron su incidencia, y la prevención de la deshidratación mediante la administración oral de soluciones salinas favoreció el pronóstico. Sin embargo, a fines de la década del 60 comenzó a diseminarse una *Salmonella* multiresistente, de especial virulencia. *S. typhimurium*, causaba infecciones sistémicas, y además facilitaba infecciones cruzadas en los hospitales pediátricos de Montevideo [82].

Los brotes epidémicos de toxoinfecciones alimentarias predominaron en Montevideo, cuyas etiologías, a partir de la última década, fueron sistemáticamente investigadas en el Departamento de Laboratorios del MSP. Según el Centro de Salmonellas del Instituto de Higiene, la mayoría de los episodios se asociaron con *S. typhimurim* hasta 1997. Luego predominó *S. enteritidis* alcanzando 75% en 1999 [83].

Otras etiologías también causaron brotes de notoriedad. La toxina de *S. aureus* fue el agente contaminante de los productos de una heladería. También es muy recordada la salmonelosis asociada con comestibles expendidos por un comercio situado en la Terminal Tres Cruces. El problema sanitario tomó estado público ya que muchos viajeros de Montevideo y del interior compraron preparaciones contaminadas de manera que surgieron, simultáneamente, brotes en la capital y en diferentes localidades del país [84]. A partir de la década del ochenta se comenzaron a investigar las enteritis por *E. coli* enterotóxicos, responsables de brotes en niños, a veces asociados a diarreas hemorrágicas o a síndromes urémico-hemolíticos. Múltiples publicaciones referidas al tema no describen eventos epidémicos a pesar de señalar la potencial relación entre alimentos de origen animal contaminados y los *E. coli* verotóxicos [85].

Otras etiologías

Cabe mencionar además, enfermedades infecciosas asociados a actividades laborales que causaron brotes epidémicos de brucelosis y fiebre Q.

Durante la década del 80, una comisión interministerial con apoyo de OPS, enfrentó una inusual incidencia de brucelosis en obreros de diferentes frigoríficos del país. Se trataba de pacientes infectados por *Brucella suis*. Los casos persistían a pesar de las medidas sanitarias. Recién se logró controlar los brotes de la enfermedad cuando se advirtió el ingreso de suinos infectados desde Brasil y su posterior comercialización ilegal (comunicación personal del integrante de la comisión en representación del MSP).

Según encuestas serológicas, *Coxiella burnetii*, el agente causal de fiebre Q, tiene su principal reservorio en ganado de carne. Aunque la producción pecuaria no es afectada por la Rickettsia, el procesamiento de la carne en los frigoríficos - sin adecuadas medidas de protección - genera riesgos de infección para el personal. En diez años (1975/85), ocurrieron 14 brotes de la enfermedad que involucraron a 1.358 obreros, con 60% de casos confirmados [86]. Se describe la infección en un grupo familiar, integrado por dos trabajadores de un tambo y otros tres familiares, que únicamente visitaron el lugar [87].

Las enfermedades precedentes deben de clasificarse entre las zoonosis. El reino animal constituye un vastísimo reservorio de agentes infecciosos, el que también está sometido a cambios de los ecosistemas (cambios climáticos, densidad de población, modificaciones de hábitat) que con frecuencia, contribuyen a la emergencia o reemergencia de enfermedades infecciosas en el hombre [88]. En la cadena de las infecciones participan además vectores, cuya intervención tiene gran relevancia para la salud pública, lo que amerita su vigilancia y control. A principios del siglo, existían en el país, mosquitos transmisores de la fiebre amarilla y de otras virosis, lo que fue corroborado por una epidemia de dengue en Salto

[89] y también un último caso de fiebre amarilla [17]. Hasta fines de la década del 60, la OPS promovió a nivel continental la lucha contra el Aedes, lo que conjuntamente con la aplicación de la vacuna de la fiebre amarilla, lograron solucionar los problemas. Recién en 1997 se detectaron nuevamente larvas de *Aedes aegypti* en nuestro territorio (Departamento de Colonia), replanteando el riesgo de la posible reemergencia del dengue y otras arbovirosis [90].

Aunque existe profusa información sobre enfermedades parasitarias y micosis, faltan publicaciones sobre brotes epidémicos, por lo que debido a su impacto para la salud humana, deberán ser mejor explorados en el futuro.

Resistencia a antibióticos y reemergencia de enfermedades

La resistencia a drogas, es un fenómeno biológico general, que se observa en una amplia gama de seres vivos y contribuye a la reemergencia de enfermedades [91, 92].

La resistencia a antiparasitarios crea, entre otros, problemas sanitarios y económicos para el control de infecciones en el ganado. También existe resistencia a plaguicidas que hace inefectivos a muchos de los productos empleados en el control de vectores, cuya proliferación también contribuye a la emergencia o reemergencia de enfermedades (dengue, chikungunya, zika y otras arbovirosis).

La reemergencia de enfermedades infecciosas bacterianas y virales, se debe, en parte, al aumento de la resistencia que hace inefectivos a muchos antibióticos y antivirales.

La pérdida de la susceptibilidad por diversas bacterias a los antibióticos, la multiresistencia y la panresistencia son fenómenos cada vez más generalizados, que crean graves problemas terapéuticos: enfermedades infecciosas que eran rápidamente controlados por antibioterapias, reemergen como problemas actuales y su progresión plantea temibles desafíos para la medicina del futuro.

La resistencia a los antibióticos, no fue un hecho repentino sino que progresó lentamente. Desde el inicio del empleo terapéutico de la penicilina se identificó *S. aureus* resistentes, así como otros representantes de la especie que eran reservorio de genes de resistencia. Ya en 1965, se aisló el primer neumococo resistente a penicilina, y en Uruguay, en la década del 90, se introdujo un clon del serotipo 14, resistente a la penicilina y trimethoprim/ sulfametoxazol [93]. El aumento dramático de la resistencia de *S. pneumoniae* a los betalactámicos a nivel mundial derivó en el uso y abuso de otros antibióticos como los macrólidos. A su vez, *S. pneumoniae* y *S. pyogenes* también aumentaron la resistencia a esos fármacos [94].

A la resistencia a las drogas de primera línea para el tratamiento de la tuberculosis se sumó su propagación en poblaciones carenciadas y de inmunodeprimidos. Patologías olvidadas reaparecieron en niños como neumonías y osteomielitis tuberculosas, las que fueron presentadas en ateneos clínicos como una alerta frente a esa nueva realidad [19, 95]. En hospitales de adultos, fue llamativo el aumento de consultas por esa patología con confirmación etiológica. En consecuencia, resulta crucial manejar adecuadamente los planes terapéuticos con fármacos combinados que previenen la resistencia [96].

Toneladas de antibióticos empleadas en la cría masiva de diferentes animales, sumado al uso injustificado en el tratamiento de virosis del ser humano, dosis subterapéuticas y tratamientos incompletos, entre otros factores, ejercen presiones selectivas que promueven el desarrollo de la resistencia bacteriana.

Los antivirales para uso humano también tienen limitaciones por el desarrollo de resistencia. El oseltamivir tiene acción sobre cepas de virus influenza A y B, en particular A H1N1 pandémico. Es posible que algunos virus de influenza adquieran resistencia durante el tratamiento antiviral con oseltamivir y sigan siendo susceptibles al zanamivir; esto se ha dado con mayor frecuencia

en los virus influenza A H1N1 [29]. El VIH es resistente a algunos de los antiretrovirales. La estrategia de asociación de fármacos con diferentes mecanismos de acción busca disminuir el riesgo de selección de resistencias, aumentando la eficacia del tratamiento antiretroviral (TARV), ya que el virus tiene una alta tasa de mutaciones espontáneas y el efecto de un TARV no supresor o poco potente contribuye a la selección de mutaciones que le permitan replicarse y evadir la acción de los fármacos [97].

Los potenciales cambios en la susceptibilidad a los fármacos empleados en el tratamiento de diversas enfermedades infecciosas requieren la implementación de técnicas estandarizadas de referencia y sistemas de vigilancia nacionales e internacionales que alerten sobre la circulación de nuevas variantes de agentes infecciosos resistentes. Con el fin de contrarrestar la resistencia a los antimicrobianos, la OMS promueve planes globales, que en colaboración con otras organizaciones vinculadas a la calidad de alimentos, de agricultura (Food and Agriculture Organization, FAO) y de la salud animal mundial (Organización Internacional de Epizootias, OIE), aspiran a combatir un problema creciente que limita la efectividad de las terapéuticas y compromete la salud pública de las poblaciones [91, 92].

Lecciones de todo un siglo

Es sorprendente la expansión de los conocimientos logrados en el mundo durante el siglo XX. Uruguay incorporó esos avances a punto de partida de una incipiente microbiología y transcurrido el siglo se accedió a conocimientos científicos/técnicos que culminaron con la secuenciación de genomas bacterianos, el análisis molecular de estructuras virales, así como el control genético de su replicación. Nuestro propósito principal, no fue analizar ese proceso, ni los recursos de diagnóstico etiológico, sino reunir evidencias de la emergencia de brotes epidémicos de muchos agentes infecciosos, diferentes hitos en

su epidemiología y control.

Para esa tarea, la recuperación de información específica sobre el tema enfrentó limitaciones. Existían pocas publicaciones, a veces, una literatura gris aparece citada en trabajos, pero en la actualidad es de difícil acceso. Se ha realizado una búsqueda sistemática en archivos de publicaciones nacionales, se visitaron bibliotecas y se entrevistaron memoriosos expertos. Lamentablemente parte de la documentación de principios del siglo, no se encuentra indexada o ha pasado a depósitos no bien identificados. A pesar de esos obstáculos, aunque parciales, las memorias recuperadas permiten apreciar la evolución de los brotes epidémicos de las enfermedades infecciosas a través de los años: los éxitos y fracasos de recursos para su control, así como la capacidad de subsistencia de la mayoría de los agentes infecciosos.

Aunque en Uruguay, el siglo se cerró con el eficaz control de once enfermedades inmunoprevenibles, otras enfermedades infecciosas por agentes tradicionales, a veces reemergentes, u otros desconocidos, continuaron preocupando a la salud pública. La visión obtenida pone énfasis en una constante vigilancia epidemiológica tanto a nivel nacional como internacional, sustentada a la vez por la promoción nacional de investigación científica/técnica básica y aplicada.

Las experiencias descritas de persistencia de epidemias de enfermedades infecciosas, no nos permiten olvidar que los microorganismos existieron, en el planeta, antes que el hombre y que poseen innumerables recursos que aseguran su supervivencia. En los cien años del siglo XX, se erradicó la viruela y se controlaron enfermedades transmisibles, pero surgieron o reemergieron otras, confirmando las palabras iniciales de que la historia de las enfermedades infecciosas no se termina, como lo indicaron las visionarias palabras del biólogo Hans Zinnser: "Nothing in the world of living things is permanently fixed" [apud 1].

Agradecimientos

A los Dras Isis Bianchi, Gloria Ruocco, Acs. José Grunberg, Ismael Conti por responder a nuestras interrogantes, a las Dras Teresa Camou, Inés Iraola y a Luis Giordano por la lectura crítica del manuscrito y al personal de bibliotecas, muy especialmente al de Facultad de Medicina, Pediatría y Sindicato Médico por su eficiente contribución a la búsqueda bibliográfica.

Referencias

1. Satcher D. Emerging infections: getting ahead of the curve. *Emerg Infect Dis* 1995;1:1-6. <http://dx.doi.org/10.3201/eid0101.950101>
2. Crosby AW. Imperialismo ecológico: la expansión biológica de Europa, 900-1900. Barcelona: Crítica; 1988.
3. Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis*. 1995 Jan-Mar;1(1):7-15. <http://dx.doi.org/10.3201/eid0101.950102>
4. Instituto Nacional de Estadística (Uruguay). Datos de población [Internet]. Montevideo: INE; 2016 [consultado 2016 oct 28]. Disponible en: www.ine.gub.uy/poblacion
5. Macció G, Damonte AM. Cuatro etapas en la mortalidad infantil del Uruguay; falta la quinta. Buenos Aires: CEPAL/CELADE de Población; 1994. (CELADE, LC/ DEMO/ G138, Serie A, N° 290).
6. Arbiza J, Delfraro A, Frabasile S, Ruchansky D, Vitureria N, de Sierra MJ, Berois M, et al. Variable dominance of respiratory syncytial virus groups A and B in Uruguay during fourteen years (1988- 2001). *VRR* [Internet]. 2003 [consultado 2016 oct 11];8(1-2):35-41. Disponible en: <http://157.86.113.86/index.php/vrrjournal/article/view/215> <http://dx.doi.org/10.17525/vrrjournal.v8i1-2.215>
7. Hortal M, Russi JC, Benítez L, Somma RE. Presencia de antígenos de rotavirus y perfiles electroforéticos del ARN a partir de heces de niños con diarrea infecciosa aguda. *Arch Pediatr Urug*. 1986; 57(3): 143-8.

8. Uruguay. Ministerio de Salud Pública. Uruguay, Organización Panamericana de la Salud. Manual de Vacunación. Montevideo: MSP, OPS; 2004.
9. Weissenbacher M, Salvatella R, Hortal M. El desafío de las enfermedades emergentes y reemergentes. *Rev Med Urug* 1998; 14(1):34-48.
10. Burke DS. Evolvability of emerging viruses. En: *Pathology of emerging infections* 2, Nelson AM, Horsburgh CR, editores. Washington: American Society for Microbiology; 1998. p. 1-12.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Assessment of inadequately filtered public drinking water. Washington DC, December 1993. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1994 Sep 16;43(36):661-9.
12. Conti Díaz IA. Enfermedades emergentes y reemergentes en Uruguay. *Rev Med Urug*. 2001;17:180-99.
13. Hortal M. Enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes: información actualizada. *Rev. Méd. Urug*. 2016;32(1):52-8.
14. Rey JR. Enfermedades infecciosas emergentes. ENY-7405 [Internet]. 2007 [actualizado 2016] [consultado 2016 oct 11]. Disponible en: <http://edis.ifas.ufl.edu/pdffiles/IN/IN73100.pdf>
15. Buño W. Las tesis para el doctorado en medicina y cirugía. Buño W, Bollini Folchi H. Tesis de doctorado presentadas a la Facultad de Medicina entre 1881 y 1902. *Rev Hist*. 1980;53(154-156):Apart.
16. Portillo JM. Historia de la medicina estatal en Uruguay: 1742-1930. *Rev Med Urug*. 1995;11(1):5-18.
17. Claveaux E. Sobre el último caso de fiebre amarilla aparecido en el Uruguay. En: Claveaux E. *Temas de Salud Pública*, Montevideo: MSP, 1965. p. 70-3. (Publicaciones de la Biblioteca del MSP).
18. Gorlero Bacigalupi R. Biografía de Luis Morquio. *Bol Instit Inter Niño*. 1967;12(1):Apart.
19. Cantonnet Blanch P. La tuberculosis infantil en el Uruguay a través de los trabajos del Prof. Luis Morquio. *Arch Pediatr Urug*. 1954;25(4):246-54.
20. Portillo JM. Crónicas del Hospital Pedro Visca. *Bol Acad Nac Med Urug*. 1987;6: 36-51.
21. Peluffo CA, Bacigalupi JC, C de Anzalone H, H de Giordano M, Graside A. Valor clínico y epidemiológico de las diferentes etapas del diagnóstico de la difteria. Comunicación al relato "Un brote epidémico de difteria en Salto". III Congreso Nacional de Medicina Interna; dic 1966; Montevideo.
22. Ruocco G, Hortal M. Uruguay. En: Piédrola de Angulo G, coordinador. *Universalización de las vacunas. España, Portugal y países iberoamericanos*. Madrid: Real Academia Nacional de Medicina; 2012. p. 277-98.
23. Sanarelli J. Das myxomatogene virus. Beitrag zum stadium der krankheit serreger ausserhalb de Sichtbarem. *Zentralbl Bakt Parasit Infekt Hyg*. 1898;23:865-73.
24. Historia: 1904. Epidemia de viruela. El Telégrafo [Internet]. 2009 mar 25 [consultado 2016 oct 11]. Disponible en: [/www.eltelegrafo.com/index.php?id=12333&seccion=locales&fechaedicion=2009-03-25](http://www.eltelegrafo.com/index.php?id=12333&seccion=locales&fechaedicion=2009-03-25)
25. Salveraglio FJ. *Enfermedades Infecciosas*. Buenos Aires: Intermédica; 1959.
26. Tosi HC, Stefani M, Parodi AS. Un brote de influenza en la ciudad de Montevideo durante el año 1955. *Arch Soc Biol. Montevideo*. 1955;22:90-2.
27. Bacigalupi JC, Tosi HC. Aislamiento del virus de la influenza asiática durante un brote pandémico. Informe al Consejo Departamental [Informe interno]. Montevideo, s.n.; 1957.
28. Russi JC, Campione-Picardo J, H de Giordano M, Somma-Moreira RE, Vallone EF, Tosi HC, Peluffo G. Infecciones por virus influenza en el niño. Primeros aislamientos. *Arch Pediatr Urug*. 1968;39(6):508-13.

29. Goñi Mazzitelli N. Variabilidad genética y evolución molecular de virus de la influenza A en Uruguay. [Tesis de Doctorado no publicada]. Montevideo; Universidad de la República (Uruguay), PEDECIBA – Facultad de Ciencia; 2011. Disponible en: <https://www.colibri.udelar.edu.uy/handle/123456789/3876>
30. De Mucio B, Iraola I, Laurani H, Goñi N, Hortal M. Primera experiencia nacional de vacunación antigripal en población infantil. Arch Pediatr Urug. 2006;77(1):13-7.
31. Gonzalez Arias M, Dall Orso P, Cantirán E, Verón A, Quian J. Tos convulsa: estudio clínico y de laboratorio de una enfermedad reemergente en lactantes pequeños y adolescentes. Rev Med Urug. 2010;24:154-60.
32. Rossi CM, Tosi HC. Cultivo del virus del alastrim. Arch Urug Med Cic Esp. 1947;30(2):91-100.
33. Tosi HC, Somma RE, Hortal de Giordano M, Bauzá C. Métodos de estudio de los virus. En: Tosi HC, Somma RE, Hortal de Giordano M, Bauzá C, compiladores. Virus y virosis médicas. Montevideo, 1968. p. 21-68.
34. Morquio L. La reciente epidemia de parálisis infantil. Arch Latinoamer Pediat. 1929;33:405.
35. Bonaba J, Escardó C, Anaya V. El undécimo empuje de Heine-Medin en el Uruguay. Arch Pediatr Urug. 1938;9(5):257-68.
36. Carrau A, Portillo JM, Otero MU. La epidemia de enfermedad Heine-Medin de 1941. Casos observados en el Hospital “Dr. Pedro Visca”. Arch Pediatr Urug. 1943;14(1):14-9.
37. Gomez-Malaret S, Luzardo O. Poliomielitis epidémica 1954-56. Arch Pediatr Urug. 1956;27(8):505-19.
38. Irastorza JF, Fonseca D, Somma-Moreira RE. Revisión de algunos aspectos epidemiológicos de la poliomielitis en el Uruguay, con especial referencia a los últimos brotes epidémicos. Arch Pediatr Urug. 1962;33(8):517-29.
39. Luzardo O. Epidemiología de la poliomielitis en el Uruguay posteriormente a la epidemia nacional 1954-55. Arch Pediatr Urug. 1963;34(1):32-42.
40. Hortal de Giordano M, Somma-Moreira RE, Tosi HC. Estudio virológico de un grupo familiar infectado por poliovirus. Rev Urug Pat Clin. 1966;4(2):27-32.
41. Salveraglio F, Fonseca D, Giordano AL, Hortal M, Somma RE, Russi JC, et al. Dos casos de pleurodinia epidémica por virus coxsakie B3 en un grupo familiar. Arch Pediatr Urug. 1968;39(1):41-5.
42. Morquio L. Sobre la actual epidemia de sarampión Arch Pediatr Urug. 1930;1(10):533-9.
43. Morquio L. Sarampión y crup. Arch Latinoamer Pediat. 1920;14:412-70.
44. Quian-Mallarini J. Algunas consideraciones acerca de la actual epidemia de sarampión. Arch Pediatr Urug. 1960;31(10):554-6.
45. Fossati A, Yanuzzi MI, Giordano A. Consideraciones sobre una epidemia de sarampión en el Uruguay (marzo 1964 - febrero 1965). Arch Pediatr Urug. 1966;37(8):498-502.
46. Bianco R, Migdal Machado C. Epidemia de sarampión: trabajo retrospectivo sobre 531 casos. Salto noviembre 1990 a noviembre 1991 [Trabajo no publicado]. Montevideo; Universidad de la República, Facultad de Medicina, Escuela de Graduados; 1992.
47. Uruguay. Ministerio de Salud Pública. División Epidemiología. Informe sobre brote de sarampión a partir de casos importados de Argentina [Informe interno]. Montevideo: s.n.; 1999.
48. Hortal M. Rubeola: revisión de aspectos clínico -epidemiológicos y de laboratorio [Monografía de Docencia no publicada]. Montevideo; Universidad de la República, Facultad de Medicina; 1968.
49. Fazzio H, Braselli A, Prevettini JC, Hortal M, Russi JC, Mogdasy C, et al. Consideraciones clinico-epidemiológicas a propósito de la reciente epidemia de rubeola en el Uruguay. Año 1970. Día Med Urug.

- 1971;38(462):1432-41.
50. Burgos M. Informe del Departamento de Enfermedades Transmisibles, MSP, 1979 [Informe interno]. Montevideo: s.n.; 1979.
 51. Hortal M, Arbiza JE, Burgos M, Somma RE. Respuesta serológica a la vacunación antirubeólica. Arch Pediatr Urug. 1984;55(2):64-9.
 52. Giachetto G. Varicela: situación epidemiológica y actualización de las medidas de prevención. Arch Pediatr Urug. 2013;84(4):300-2.
 53. Quian J, Romero C, Dall'Orso P, Cerisola A, Ruttman R. Resultados de la vacunación universal a niños de un año con la vacuna de varicela en Montevideo, Uruguay. Arch Pediatr Urug. 2003;74:259-67.
 54. Giordano AL, Aquistapache R, Tosi HC. Informe al MSP, Brote de hepatitis en Dolores, 1966 [Informe interno]. Montevideo: s.n.; 1966.
 55. Burgos M, Tosi HC, Somma RE, Gonzalez M. Brote de hepatitis en San Gregorio de Polanco. Informe al MSP, 1969 [Informe interno]. Montevideo: s.n.; 1979.
 56. Hortal de Peluffo M, Russi JC, Frosner G, Deinhardt F. Hepatitis A: primera encuesta serológica para hepatitis A en un grupo seleccionado de población de Montevideo, Uruguay. Prensa Med Urug. 1982;5:35-6.
 57. Tosi HC, Somma-Moreira RE, Hortal de Peluffo M, Russi-Cahill JC, Purstcher H, Pizarrosa S. Hepatitis. Montevideo, s.n.; 1980. Premio Nacional de Medicina, Academia Nacional de Medicina (Mención).
 58. Dibarboure H, Alvarez R, Quian J, Mazza F. Estudio epidemiológico de la hepatitis en el Uruguay: una revisión de los últimos 30 años, 1980-2009. Montevideo: s.n.; 2009. Premio Nacional de Medicina, Academia Nacional de Medicina.
 59. Somma RE, Tosi HC, Hortal de Peluffo M, Campione J, Russi JC, Peluffo G y col. Epidemia de meningitis en el verano 1972-73, en Montevideo, Uruguay. Día Med Urug. 1977;481:20-2.
 60. Camou T. Aspectos clínicamente relevantes de la epidemiología molecular de Streptococcus pneumoniae. [Tesis de Doctorado no publicada]. Montevideo; Universidad de la República, PECECIBA; 2006.
 61. Garcia Gabarrot G, Pérez Giffoni G, Camou T. Epidemiología molecular de Neisseria meningitidis serogrupo C (1993-2006). Arch Pediatr Urug. 2008; 79(2):113-9.
 62. Fischer TM, Tejedor A, De Boni JA, Lopez T, Purstcher H, Muñoz MJ, y cols. La meningitis del adulto: a propósito de 1 016 observaciones. Montevideo: s.n.; 1982. Premio Nacional de Medicina, Academia Nacional de Medicina.
 63. Claveaux EM. Meningitis neumococicas. An Inst Enferm Infec. Fac Medicina, Uruguay. 1942; II: 353-69.
 64. Hortal M, Di Fabio JL. Vigilancia microbiológica de infecciones por bacterias capsuladas y su inmunoprevención. Rev Med Urug. 2001;17:200-5.
 65. Ruocco G, Curto S, Savio M, Laurani H, Frotch R. Vacunación contra Haemophilus influenzae tipo b en el Uruguay: experiencia e impacto. Rev Panamer Salud Pública. 1999;5(3):197-9.
 66. Guevara E, Pisano A, Giordano P, de los Santos M, González V. Brote por Neisseria meningitidis C en el Departamento de Rivera, 1933. Rev Med Urug. 1994;10(1): 39-44.
 67. Diez R, Lopez G, Pisano A, Giordano P, Pérez G. Enfermedad meningococcica en Paysandú. Libro de resúmenes del Primer Congreso Uruguayo de Tecnólogos de Laboratorio Clínico; 1997 jun 14-15; Montevideo; Uruguay.
 68. Pisano A, Perez G, Giordano P, Hortal M. Distribución de serogrupos de N. meningitidis en Uruguay. Período 1989-1994. Libro de resúmenes del VII Congreso Panamericano de Infectología; 1995 mayo; Cartagena de Indias; Colombia. Cartagena de Indias:

- Asociación Panamericana de Infectología, Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica, Asociación Colombiana de Infectología; 1995. (c-42:425) p.128.
69. García Gabarrot G. Identificación de linajes patogénicos en poblaciones naturales de *Streptococcus pyogenes*. [Tesis de Doctorado no publicada]. Montevideo; Universidad de la República, PECECIBA; 2014.
 70. Etchelar R. Consideraciones sobre la escarlatina en el Servicio de Infecto-Contagiosos del Instituto de Clínica Pediátrica y Puericultura "Dr. L. Morquio". Arch Pediat Urug. 1940;11(5):439-49.
 71. Portillo JM. Proporciones del problema de la fiebre reumática en el Uruguay. Arch Pediat Uruguay. 1969;40(2):144-63.
 72. Negro RC, Galiana J. Estafilococias en el niño. Buenos Aires: Intermédica; 1959.
 73. Negro RC, Gentile Ramos I, García de Larreborges A, López G, Estabille de Pedemonte G. Uso de modernos antibióticos en las infecciones estafilococcicas graves de la infancia (Nota previa). Arch Pediat Uruguay. 1969;31(9):509
 74. Negro RC, Galiana J. Escarlatina por *Staphylococcus aureus*. An Med Panamaric. 1958;3:75-93.
 75. Cantoni de Anzalone H, Hortal de Giordano M. Clasificación por bacteriófagos de estafilococos patógenos aislados en el Instituto de Enfermedades Infecciosas en el período 1959-60. An Fac Med. 1962;47(5-6): 278-83.
 76. Hortal de Giordano M, Peluffo CA, P de Fitterman A. Infecciones hospitalarias. Infecciones de heridas operatorias en un servicio quirúrgico. An Fac Med. 1965, 50. 299-309.
 77. Pardo L, Machado V, Mollerach M, Mota MI, Tuchscher PL, Gadea P, et al. Characteristics of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA) strains isolated from skin and soft-tissue infections in Uruguay. Internatl J Microbiol [Internet]. 2009 [consultado 2016 oct 27];ID 472126: [cerca 5p.]. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/ijmicro/2009/472126/> <http://dx.doi.org/10.1155/2009/472126>
 78. Fischer TM. La fiebre tifoidea en el adulto. En: Fischer TM, Alvarez-Martínez J, De Boni JA, Hortal de Peluffo M, Lopez T, Morelli A, et al. Temas de enfermedades infecciosas. Montevideo: Oficina del Libro – AEM; 1970. p.1-12.
 79. Carrau A, Etchelar R. Algunas consideraciones sobre la epidemia de fiebre tifoidea en el niño, observada en Hospital "Dr P. Visca" en el año 1930. Arch Pediatr Urug. 1931;2(10):471- 8.
 80. Silveri A, Rey H, Gil JL. Estudio de un brote de intoxicación alimentaria en un hospital de Montevideo, debido a una conserva de tomates contaminada con bacilos anaerobios del grupo *Clostridium welchii*. Día Med Urug. 1961;28(343):3821; 3824.
 81. Hormaeche E, Peluffo CA. Salmonellosis in infancy and its diagnosis. PR J Public Health Trop Med. 1941 Dec;17(2):99-123.
 82. Peluffo CA, Irino K, de Mello S. Virulence on mice of epidemic strains of *Salmonella typhimurium* isolated from children. J Infect Dis. 1981;143:465-69.
 83. Martínez A, Torres ME, Macedo M, Algorita G. Origen y distribución de serotipos de *Salmonella* 1996-1999. Resúmenes del Congreso Latinoamericano de Patología Clínica; 2000; Montevideo, Uruguay. Rev Urug Pat Clínica. 2000;33:80.
 84. Betancor L, Pereira M, Martinez A, Giossa G, Fookes M, Flores K, et al. Prevalence of *Salmonella enterica* in poultry and eggs in Uruguay during an epidemic due to *Salmonella enterica* serovar enteritidis. J. Clin. Microbiol. 2010 Jul;48(7):2413-23. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.02137-09>
 85. Varela G, Schelotto F, Pais T, Pirez MC, Dell'Acqua L, Zanetta E. Diarrea con sangre y síndrome urémico-hemolítico en Monte-

- video, Uruguay. Libro de resúmenes del XI Congreso Latinoamericano de Microbiología; 1991 abr; Buenos Aires, Argentina. Buenos Aires: s.n.; 1991. p.181.
86. Somma-Moreira RE, Caffarena R, Pérez G. Fiebre Q en el Uruguay. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 1987;25:168-73.
 87. Braselli Domínguez, A, Somma Moreira RE, Perez G. Brote familiar de fiebre Q. *Rev Med Urug*. 1989;5(2-3):110-4.
 88. Mañé-Garzón F, Porzecanski B, García-Rocco H, Chmieleinici de Hershorn J, Maldonado de Bonifacio C. Reaparición de la rabia en el Uruguay: sobre tres casos de rabia humana. *Rev Urug Pat Clin*. 1965;3(2)-1966;4(1):9-31.
 89. Soca P. Informe del médico del Servicio Público del Departamento de Salto, relativo a una epidemia de “dengue” desarrollada en la capital de aquel departamento. *Bol Consejo Nal. De Higiene* 1916;11(115):222- 30.
 90. Salvatella R. *Aedes aegypti* (Diptera, Culicidae). Notificación de su presencia en Uruguay. *Rev Med Urug*. 1997;13(2):118-21.
 91. OMS. Reunión del Grupo Consultivo Estratégico y Técnico de la OMS sobre resistencia a los antibióticos: resumen de sus orientaciones y recomendaciones [Internet]. Ginebra: OMS, 2014 [consultado 2016 oct 2016]. Disponible en: http://www.who.int/drugresistance/stag_amr_report_to_dg_april_2014-es.pdf
 92. FAO, OIE, WHO. FAO - OIE - WHO collaboration. Sharing responsibilities and coordinating global activities to address health risks at the animal-human-ecosystems interfaces. A Tripartite Concept Note [Internet]. s.l.: FAO, OIE, WHO, 2010 [consultado 2016 oct 27]. Disponible en: http://www.who.int/influenza/resources/documents/tripartite_concept_note_hanoi_042011_en.pdf
 93. Camou T, Hortal M, Tomasz A. The apparent importation of penicillin-resistant capsular type 14 Spanish/French clone of *Streptococcus pneumoniae* into Uruguay in the early 1990s. *Microb Drug Resist*. 1998;4(3):10-24. <http://dx.doi.org/10.1089/mdr.1998.4.219>
 94. García G, Aranda M, Molerach M, Gutkind G, Camou T, Palacio R. Resistencia a macrólidos en *S. pneumoniae*: un problema emergente? Resúmenes del Congreso Latinoamericano de Patología Clínica; 2000; Montevideo, Uruguay. *Rev Urug Pat Clínica*. 2000;33:89.
 95. Larrosa JR, Corradi H, Braseli A. Primeros casos de tuberculosis multiresistente en SIDA. *Arch Med Int* (Montevideo). 1997;19:67-70.
 96. WHO. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug resistant tuberculosis. Geneva: WHO; 2014.
 97. WHO. World Health Organization global strategy for the surveillance and monitoring of HIV drug resistance: an update. Surveillance and monitoring of HIV during resistance. Geneva, WHO, 2012.