



SALUD

NÚCLEO SOCIO-PRODUCTIVO ESTRATÉGICO ENFERMEDADES INFECCIOSAS



DOCUMENTO DE REFERENCIA



ARGENTINA
INNOVADORA 2020

PLAN NACIONAL DE CIENCIA, TECNOLOGÍA
E INNOVACIÓN PRODUCTIVA

ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Septiembre de 2012

Este documento fue elaborado por la Dra. Stella Maris González Cappa. Se trata de un material técnico para facilitar el trabajo de la Mesa de Implementación. Las opiniones expresadas en este documento pueden no coincidir con la posición que finalmente asuma el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva de la Nación.

CONTENIDO

1. Introducción	1
2. Objetivos de la Mesa de Implementación	3
3. Situación actual de las enfermedades infectocontagiosas de acuerdo con la OMS y la OPS.....	3
3.1. <i>Enfermedades Desatendidas listadas por la OMS.....</i>	4
3.2. <i>Enfermedades adicionales consideradas por la OPS dentro de las olvidadas o desatendidas.....</i>	13
3.3. <i>Enfermedades no Desatendidas de importancia en nuestro país.....</i>	16
3.4. <i>Otras Enfermedades Desatendidas con riesgo potencial de emerger en nuestro país</i>	24
4. Las enfermedades objeto de análisis en la Mesa de Implementación	26
4.1. <i>Patologías de primera prioridad</i>	26
4.2. <i>Patologías de segunda prioridad</i>	28
5. Capacidades de Investigación y Desarrollo en el país	29
5.1. <i>Capacidades de I+D en el sector público.....</i>	29
5.2. <i>Instituciones regulatorias.....</i>	31
5.3. <i>Sector productor de bienes y servicios</i>	32
6. Bibliografía	34

1. Introducción

Las enfermedades infecciosas son producidas por microorganismos o parásitos (de aquí en adelante mencionados como microorganismos o patógenos) y pueden producir enfermedades que comprometan a la salud humana, animal o vegetal. Numerosas de estas enfermedades son altamente prevalentes en nuestro país.

Nuestro interés se centrará en la salud humana y eventualmente en patógenos animales cuando éstos se relacionen con la salud del hombre.

En lo que se refiere a estas patologías el conocimiento epidemiológico tanto de su distribución espacial como de especies, subespecies, cepas, serotipos, etc., así como el diagnóstico temprano, son primordiales para el control de las mismas.

Si bien para algunos patógenos se cuenta con estudios epidemiológicos confiables, en otros éstos son fragmentados y por lo tanto insuficientes. Un buen estudio epidemiológico se relaciona con la posibilidad de realizar un diagnóstico certero y éste con la factibilidad de aplicar el tratamiento adecuado lo más precozmente posible.

En relación a las técnicas de diagnóstico empleadas, algunas son satisfactorias pero otras requieren mayor sensibilidad para la detección confiable del patógeno o mayor simplicidad para poder utilizarse en cualquier área geográfica de la Argentina.

Con relación al tratamiento, en muchos casos se utilizan drogas con diferente grado de toxicidad, por lo que las investigaciones para tratar de disminuirla deben ser alentadas. A esto debe agregarse que algunas controlan pero no eliminan al microorganismo, por lo que, en casos de inmunodeficiencias pueden producirse reactivaciones de la enfermedad (por ej., toxoplasmosis).

Los reactivos para los ensayos de diagnóstico no siempre son producidos en el país por lo que a pesar de contar con mano de obra especializada para alcanzar el diagnóstico correspondiente, somos dependientes de la provisión de kits o de insumos. Otras veces, el mejor de los métodos de diagnóstico no es suficientemente sensible y/o específico por lo que debe trabajarse para su mejoramiento.

En relación a las drogas, la falta de producción local de la mayoría encarece o dificulta el tratamiento adecuado, especialmente en aquellas patologías denominadas "enfermedades desatendidas u olvidadas". En estos casos la industria farmacéutica no invierte por falta de recuperación del capital ya que la población que necesita de estas drogas no tiene poder adquisitivo, y por lo tanto su adquisición depende de los Estados, que frecuentemente tampoco lo tienen. En otros casos, el desarrollo de resistencia por parte de los microorganismos las hace ineficaces.

Las enfermedades infecciosas pueden contraerse por contagio directo entre seres humanos (como por ej., la lepra, la tuberculosis por *Mycobacterium tuberculosis* o la sífilis) o pueden transmitirse a partir de animales infectados y/o enfermos (zoonosis) o bien el agente etiológico puede estar presente en el medio ambiente y desde allí infectar al hombre (por ej., geohelminiasis).

En la Región de las Américas las zoonosis pueden ser tanto víricas como bacterianas, micóticas, parasitarias o provocadas por clamidias y rickettsias. Algunas de estas zoonosis están incluidas en el cuadro 1 referido a las enfermedades tropicales desatendidas señaladas por la OMS que se muestra más adelante; entre las otras enfermedades infecciosas zoonóticas, la toxocariasis, la brucelosis y la tuberculosis bovina, así como la triquinosis son de suma importancia en nuestro país.

Algunas de las enfermedades infecciosas pueden ser controladas con inmunoprotección activa ya que se cuenta con vacunas específicas que permiten la inmunización de los seres humanos y como consecuencia éstos estarán protegidos contra las enfermedades producidas por dichos microorganismos; otras pueden ser controladas con medidas higiénicas y sociales que permitan colocar al hombre en ambientes saludables, con adecuada eliminación de excretas, agua potable y buenas viviendas.

Hasta el momento mediante la vacunación solo se ha conseguido la eliminación de una de estas patologías, y es la viruela. En este caso la vacunación tuvo este efecto porque el virus que enferma al hombre es único genéticamente, no tiene reservorios animales y se alcanzó una amplia cobertura de inmunización de la población mundial que permitió cortar la cadena epidemiológica de la transmisión de dicho patógeno.

Algunas enfermedades infecciosas que han sido transitoriamente controladas resurgieron, a veces por co-infecciones por patologías inmunosupresoras (por ej., el HIV), otras por el desarrollo de resistencia a los fármacos que se utilizan para su control (como, por ej., la tuberculosis), o bien por mutaciones espontáneas del microorganismo con la generación de nuevos genotipos. Adicionalmente es factible el pasaje de patógenos de una especie animal al hombre (por ej., el HIV), o se combinan con patógenos relacionados propios del hombre (como sucedió con el virus de la gripe A). En estos casos generalmente se producen enfermedades graves.

También pueden comportarse como patógenos para el hombre especies de microorganismos o parásitos que habitualmente son comensales o son bien controlados por personas inmunocompetentes, pero no por quienes padecen un estado de inmunodepresión (Micobacterias atípicas, diversas especies de microsporidios, etc.). Dicho estado puede ser producido por enfermedades infecciosas como el HIV, o bien por enfermedades no infecciosas que requieren tratamientos inmunosupresores como es el caso de linfomas u otros tumores y enfermedades autoinmunes. La desnutrición debe ser también un factor a tenerse en cuenta. Asimismo, el progreso actual de la tecnología aplicada a la medicina permite realizar trasplantes de órganos exitosamente y los pacientes trasplantados reciben tratamiento inmunosupresor para evitar el rechazo.

Gran parte de lo mencionado es causal de la emergencia de nuevas enfermedades (gripe A) o de viejas enfermedades que aparecen en áreas geográficas previamente libres de ellas (leishmaniasis visceral), así como de la re-emergencia de otras que creíamos estaban bajo control (tuberculosis).

Numerosas enfermedades infectocontagiosas son transmitidas por vectores. Las modificaciones que sufre el medio ambiente influyen sobre el área de dispersión de los

vectores y con ello la transmisión al hombre de esas enfermedades (por ej., dengue, leishmaniasis). Las migraciones humanas y de animales también modifican este panorama.

2. Objetivos de la Mesa de Implementación

Incluir en nuestro análisis a todas las enfermedades infecciosas sería una tarea imposible de realizar por lo que daremos prioridad en este documento a las denominadas desatendidas y a aquellas otras que sean de especial relevancia en nuestro país y para las que el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva de la Nación (MINCyT) no posea otros programas específicos.

Por lo tanto, basados en las consideraciones anteriores, nuestros objetivos estarán enmarcados en la identificación de prioridades de I+D+i orientadas al:

- 1- Desarrollo de nuevas técnicas de diagnóstico o mejoramiento de las ya existentes, especialmente tendientes a la obtención de kits, preferentemente de fácil manejo, aun en laboratorios de baja complejidad. Estos kits podrán ser diseñados para el diagnóstico individual o para utilizarse con fines epidemiológicos.
- 2- Desarrollo y/o evaluación de nuevas drogas o adaptación de otras existentes (por ej., combinación de diferentes formulaciones o uso de diferente modo de administración que contribuyan a disminuir la toxicidad y/o a sinergizar su eficacia) para utilizar en el tratamiento de las enfermedades que se seleccionen.
- 3- Desarrollo o evaluación de desarrollos en marcha de vacunas profilácticas o preventivas.

3. Situación actual de las enfermedades infectocontagiosas de acuerdo con la OMS y la OPS

La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera como desatendidas a 17 enfermedades infectocontagiosas, las que han sido agrupadas bajo la denominación ENFERMEDADES TROPICALES DESATENDIDAS. Adicionalmente se incluyen en el listado otras 3, consideradas ENFERMEDADES de CONDICIONES DESATENDIDAS. De estas últimas la única que es una enfermedad infecciosa es la estrongiloidosis. Todas ellas se mencionan en el cuadro siguiente. En él se señala si existen o no en nuestro país.

Cuadro 1. Enfermedades tropicales desatendidas, o de condiciones desatendidas, según la OMS

ENFERMEDAD	AGENTE ETIOLOGICO	¿EXISTE EN LA ARGENTINA?
Úlcera de Buruli	<i>Mycobacterium ulcerans</i>	No
Enfermedad de Chagas	<i>Trypanosoma cruzi</i>	Sí
Cisticercosis / Teniasis	<i>Taenia solium</i>	Si
Dengue / Dengue severo	Virus Dengue	Sí
Dracunculosis	<i>Dracunculus melitensis</i>	No
Equinococosis	<i>Echinococcus granulosus</i>	Sí
Fasciolosis	<i>Fasciola hepatica</i>	Si
Tripanosomiasis africanas	<i>Trypanosoma b. gambiense</i> / <i>Trypanosoma b rhodesiense</i>	No

Leishmaniosis	<i>Leishmania v. brasiliensis</i> / <i>Leishmania l. chagasi</i>	Si
Lepra	<i>Mycobacterium leprae</i>	Si
Filariasis linfáticas	<i>Wuchereria bancrofti</i> / <i>Brugia malayi</i> / <i>Brugia timori</i>	No
Oncocercosis	<i>Onchocerca volvulus</i>	No
Rabia	Virus	Si
Esquistosomiasis	<i>Schistosoma mansoni</i> / <i>S. japonicum</i> / <i>S. haematobium</i>	No
Helmintiasis transmitidas por el suelo	<i>Ascaris lumbricoides</i> / <i>Trichuris trichiura</i> / <i>Ancylostoma duodenale</i> / <i>Necator americanus</i>	Si
Tracoma	<i>Chlamydia trachomatis</i>	No
Pian (o Yaws)	<i>Treponema p. pertenue</i>	No
Estrongiloidosis	<i>Strongyloides stercoralis</i>	Sí

De estas 18 enfermedades, 10 existen en la Argentina. Algunas de ellas pueden controlarse y aun eliminarse utilizando quimioterapia y en ello está trabajando el Programa de Enfermedades Desatendidas de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) (esquistosomiasis, filariasis linfática, geohelminthiasis, oncocercosis y tracoma). Adicionalmente, las geohelminthiasis (*Ascaris lumbricoides* / *Trichuris trichiura* / *Ancylostoma duodenale* / *Necator americanus*) son fáciles de diagnosticar con métodos microscópicos y el MINCyT tiene un programa para mejoramiento de drogas para su tratamiento.

La OPS incorpora en un listado de enfermedades infecciosas desatendidas: malaria (en nuestro país solo causada por *Plasmodium vivax*), sífilis congénita y tétanos neonatal (las dos últimas son enfermedades re-emergentes). El tétanos neonatal no debería existir, ya que la vacunación preventiva de la madre brinda protección al recién nacido. En nuestro país no se lo ha denunciado desde el año 2003.

Existen otras enfermedades infecciosas que a pesar de no ser consideradas desatendidas por la OMS ni OPS, son altamente relevantes en nuestro país. Entre ellas, las micobacteriosis por MICOBACTERIAS ATÍPICAS relacionadas no solo a la inmunosupresión sino también a cirugías realizadas con escasos cuidados de las normas de esterilidad (por ej., ciertas cirugías estéticas) o infecciones bacterianas adquiridas en distintos centros de salud (hospitales, geriátricos, etc.) producidas por gérmenes que han desarrollado resistencia o multiresistencia a diferentes antibióticos (GÉRMENES RESISTENTES O MULTIRRESISTENTES). Asimismo, son relevantes otras infecciones como las hepatitis virales y otras zoonosis como son la triquinosis, leptospirosis y toxoplasmosis.

Seguidamente se describe a estas enfermedades.

3.1. Enfermedades Desatendidas listadas por la OMS

Enfermedad de Chagas

Esta enfermedad es producida por el *Trypanosoma cruzi* y la infección puede transmitirse por vía vectorial, transplacentaria, transfusional, por trasplantes o accidentes de laboratorio. Su distribución geográfica es coincidente con la del insecto vector, desde el paralelo 40° de latitud norte en los Estados Unidos de América hasta el paralelo 45° de latitud sur en la Argentina y Chile. Sin embargo por las migraciones humanas y la existencia de las otras vías de transmisión, además de la vectorial, esta parasitosis ha pasado estos límites geográficos y en nuestro país hay infectados en todo el territorio, incluido Tierra del Fuego. Más aún, en años recientes se han registrado infecciones agudas, generalmente por vía transplacentaria, en países fuera del área endémica.

Se calcula que esta parasitosis afecta alrededor de 10 millones de personas y 25 millones viven en riesgo de contraerla. Bajo la coordinación de la OPS/OMS se han creado varias iniciativas, la primera de ellas fue la del Cono Sur y como parte de esta iniciativa en el año 1991 se creó la "Comisión Intergubernamental del Cono Sur" cuyo objetivo es la eliminación de la transmisión vectorial por el *Triatoma infestans* (principal vector de la región) y la interrupción de la transmisión transfusional de esta parasitosis en la Argentina, Brasil, Chile, Paraguay y Uruguay.

Según datos del año 2010 del Ministerio de Salud de la Nación, en nuestro país existen casi 2 millones de personas infectadas y de ellos alrededor de un 30% podrá manifestar alteraciones cardíacas en algún momento de su vida, ya que ésta es la presentación clínica más frecuente de la enfermedad crónica en nuestro país.

En ese año, los casos de Chagas agudo vectorial comunicados en el boletín epidemiológico fueron 61 y los de Chagas agudo no congénito ni vectorial fueron 495 casos.

En la actualidad, se encuentran disponibles en el mercado 2 compuestos, el nifurtimox y el benznidazol, que se han mostrado efectivos en la infección aguda y crónica relativamente reciente, siendo recomendado su uso por el Ministerio de Salud hasta los 14 años de edad. Actualmente hay estudios controlados (TRAENA y BENEFIT) que permitirán evaluar su utilidad en la infección crónica.

Pero la población de *T. cruzi* es altamente heterogénea y en general las infecciones son producidas por más de una subpoblación. Como consecuencia, si una de las subpoblaciones que están infectando a una persona es resistente a las drogas utilizadas para el tratamiento específico, el médico se encontrará frente a una falla terapéutica. Hasta el momento se han descrito 6 unidades discretas de tipificación (TDU, linajes).

El MINCyT tiene en marcha un programa cuyo objetivo es el diagnóstico de Chagas congénito. Si unimos esto a la iniciativa del cono sur (eliminación de la transmisión vectorial y transfusiones,) y a las normas del INCUCAI en relación a esta parasitosis, el problema de la enfermedad de Chagas debería reducirse, además de los programas sociales que puedan implementarse, al seguimiento/tratamiento de las infecciones crónicas en el adulto y al tratamiento precoz de las infecciones congénitas. En este caso, deberá estimularse la investigación sobre drogas alternativas de menor toxicidad y a la evaluación de ensayos para la combinación de aquellas que demuestren actividad sobre este parásito y que eventualmente puedan resultar en un tratamiento de mayor efectividad. Estas combinaciones también podrían resultar efectivas para el control de poblaciones

resistentes, las cuales ya han sido reportadas. Un tratamiento efectivo en la infección crónica contribuirá entre otras cosas a disminuir la incidencia de la infección congénita.

Cisticercosis y teniasis por *Taenia solium*

Esta es una parasitosis producida por un helminto capaz de parasitar al hombre tanto en su estadio larvario, en cuyo caso la enfermedad se denomina cisticercosis, como en el estadio adulto produciendo la teniasis. Es un parásito hermafrodita cuyo estadio adulto se ubica en el intestino delgado del hombre (como todas las tenias). Su cuerpo mide varios metros de longitud y está constituido por una cabeza (escólex) que se fija a la mucosa intestinal y se continúa con un cuello del que brotan anillos o proglótides. Los últimos de estos proglótides contienen numerosos huevos los que se eliminan en la luz del tubo digestivo y luego pasan al medio externo con las heces. Cuando los pastos están contaminados con heces humanas parasitadas, y son ingeridos por el ganado porcino, estos huevos liberan un embrión hexacanto que atraviesa la pared intestinal y se fija en los tejidos (principalmente músculo esquelético) desarrollando el estadio larvario que es ingerido por el hombre con la carne del animal infectado mal cocida y así se cierra el ciclo. Si el hombre ingiere los huevos eliminados por el parásito adulto, puede desarrollar en sus tejidos el estadio larvario. El cisticerco, si bien mayoritariamente se desarrolla en el músculo esquelético, también puede hacerlo en cerebro y cavidades del ojo.

Se conoce que existen casos de cisticercosis en nuestro país, pero no hay conocimiento acabado de su frecuencia ya que no es una enfermedad de denuncia obligatoria. Esta enfermedad puede ser desde asintomática hasta grave, dependiendo del tamaño del inóculo y del sitio donde se ubique la larva.

Como la cisticercosis es habitual que se desarrolle en el ámbito de una familia donde el enfermo, o alguno de sus integrantes, está infectado por el estadio adulto del parásito, es importante que cuando se estudia un paciente y se le diagnostica teniasis se especifique la especie, ya que solo *T. solium* pero no *T. saginata*, pueden provocar cisticercosis en el hombre. El diagnóstico de la teniasis se realiza habitualmente por observación microscópica de los huevos y éstos son indistinguibles entre ambas especies. Para poder establecer la especie es necesario observar las proglótides o el escólex del gusano.

El diagnóstico por imágenes, especialmente en los casos de neurocisticercosis, es de utilidad, aunque estas imágenes no siempre resultan típicas. La serología es útil (ELISA y WesterBlot) pero su positividad, salvo que la muestra sea LCR, no significa que el paciente tenga una neurocisticercosis. Estos métodos pueden presentar falsos positivos si el paciente tiene quistes musculares o por reacción cruzada con otros helmintos. Sí es útil para certificar el diagnóstico de imágenes dudosas. Por otra parte, si el quiste es único, la serología puede ser negativa. Dependiendo de la carga parasitaria y de la ubicación puede estar indicada la cirugía.

El tratamiento se realiza con praziquantel o albendazol, acompañado de corticoides.

El MINCyT tiene un programa especial para el desarrollo de drogas que se utilizan en este tipo de parasitosis. Pero sería importante mejorar el diagnóstico, desarrollando o adaptando técnicas que permitan el reconocimiento precoz del estadio larvario del parásito. En la

actualidad en nuestro país no hay disponible ninguna técnica para el diagnóstico de certeza, salvo diagnóstico por imágenes cuando éstas son patognomónicas e histopatología.

Dengue

Es una enfermedad endemo-epidémica en la Argentina. Es de transmisión vectorial y su control está íntimamente relacionado con el del insecto vector, el *Aedes aegypti*. Éste se reproduce en el peridomicilio en recipiente o lugares que puedan acumular agua, como ser canaletas que no desagüen correctamente, cubiertas de rodados en desuso, macetas o cacharros. Los huevos depositados por estos insectos pueden resistir la falta de agua por periodos largos (hasta más de 1 año) y cuando se contactan nuevamente con ésta, continúan su evolución, por lo que el éxito para su eliminación del domicilio /peridomicilio es el descacharrado y mantenimiento de la limpieza.

En el año 1965 y hasta 1984 en que el *A. aegypti* fue nuevamente detectado en territorio nacional, el insecto había sido erradicado de la Argentina. En 1997 el virus re-ingresa presentándose casos en la provincia de Salta, y sucediéndose desde entonces diferentes brotes autóctonos. En la actualidad, el *A. aegypti* se distribuye desde el norte del país hasta las provincias de Buenos Aires, La Pampa y Mendoza. En el año 2009 se comunicaron 3299 casos de dengue y en el 2010, 1916. El número de casos fue inferior en el 2011 como consecuencia de la vigilancia epidemiológica resultante de la educación de la población.

Actualmente no se cuenta con ninguna vacuna, el diagnóstico puede realizarse por la detección de ARN viral hasta el 5to día postinfección (luego la viremia desaparece) y posteriormente por serología. El diagnóstico específico se realiza hasta confirmar el brote y luego se basa en la clínica. El tratamiento es de sostén. El desarrollo de antivirales específicos debería ser alentado.

Lo más indicado para controlar esta virosis sería el desarrollo de una vacuna preventiva. Existen investigaciones al respecto (no es nuestro país) que están en fase II.

Equinococosis

Es una enfermedad parasitaria crónica, endémica en todo el país e hiperendémica en la Patagonia. El parásito adulto se desarrolla en la luz del intestino del perro. En diferentes tipos de ganado se desarrolla el estadio larvario del parásito, los que se infectan al ingerir los huevos eliminados con las heces de los perros. El hombre se infecta accidentalmente si ingiere estos huevos y desarrolla, al igual que el ganado, el estadio larvario. La enfermedad que esta larva produce es la hidatidosis (o equinococosis).

El quiste hidatídico está constituido por la larva hidatídica más una capa generada por el huésped a su alrededor para aislar la hidátide de los tejidos del huésped y este aislamiento protege al parásito de la respuesta inmune. El quiste se encuentra preferentemente en hígado y pulmón, pero puede ubicarse en otros órganos incluido cerebro. El diagnóstico de certeza puede tener dificultades ya que no siempre las pruebas serológicas son positivas y si bien puede recurrirse a técnicas por imágenes (ecografías) se requiere que los quistes hayan adquirido cierto tamaño para poder visualizarlos. El número de casos comunicados anualmente es de alrededor de 350-400, pero al ser una enfermedad crónica y de curso

silencioso, dependiendo de la ubicación, el número de pacientes que requerirían diagnóstico para su tratamiento precoz, es seguramente mucho mayor.

El tratamiento del hombre infectado se realiza con albendazol o mebendazol, y dependiendo del tamaño del quiste, deberá extirparse quirúrgicamente. Su ruptura accidental puede producir una siembra de numerosos escólex, cada uno de los cuales podrá originar un nuevo quiste. Hay personas que deben someterse a numerosas cirugías por esta causa.

El control epidemiológico se realiza por desparasitación periódica de los perros. En este momento se está ensayando una vacuna aplicable al ganado, en el sur argentino, con resultados exitosos, cuya formulación fue desarrollada en Australia.

Sin embargo debe tenerse en consideración que en los últimos años se han descrito varios genotipos de este parásito y cada uno de ellos tiene sus huéspedes intermediarios preferenciales. El hombre es parasitado por 4 de estos genotipos (G1 y 2, aislados de ovejas; G6, de camélidos y cabras; G5 de vacas). Hasta el momento se desconoce si todos ellos responden adecuadamente al tratamiento con las drogas y esquemas actuales y si la vacuna existente brinda protección cruzada. En la Argentina los aislamientos de ovejas (G1 y 2) son los de mayor frecuencia.

El desarrollo de tecnología para el diagnóstico específico, de fácil implementación y con caracterización del genotipo, es un desafío. La posibilidad de estimular nuevas formulaciones terapéuticas y vacunales también lo es.

Fasciolosis

Esta enfermedad es una zoonosis producida por un parásito trematode, que normalmente parasita a numerosos animales, principalmente ganados vacuno y ovino. El ciclo de vida de estos parásitos es complejo, involucra moluscos y un animal doméstico o al hombre donde se aloja el estadio adulto del parásito. Cuando estos animales defecan en fuentes de agua dulce, eliminan los huevos del parásito con la materia fecal. Éstos eclosionan y liberan un miracidio que busca y penetra en un molusco susceptible (caracoles del género *Lymnaea*) en el que se diferencia hasta alcanzar el estadio de cercaría; ésta se libera al medio acuático y en una planta, generalmente berro, se enquistada transformándose en metacercaria, estadio infectante para el huésped definitivo entre ellos el hombre.

Cuando el hombre ingiere la planta acuática contaminada se liberan las metacercarias en la cavidad intestinal, atraviesan esta pared, migran por cavidad peritoneal, hasta la cápsula hepática para luego alcanzar los canalículos biliares. En esta ubicación, los parásitos adultos inician la oviposición.

Las metacercarias parasitan plantas acuáticas pero también pueden formarse por contacto con superficies rugosas (por ej. piedras), y en esos casos pueden ser ingeridas con el agua contaminada.

En la Argentina, no existen datos suficientes sobre esta parasitosis en el hombre pero teniendo en cuenta que en diversas zonas geográficas se ha comunicado la existencia de

animales infectados y de caracoles susceptibles de infectarse, es muy probable que haya un subregistro sobre los casos humanos.

La enfermedad, en las formas más graves, puede evolucionar a la fibrosis hepática.

El diagnóstico habitual se realiza por detección microscópica directa de los huevos en muestras de materia fecal y por técnicas serológicas. Actualmente existe un ensayo, Fas2-ELISA, del que no se dispone en nuestro país, y que permite detectar IgG específica.

No existen vacunas y el tratamiento que se recomienda es con triclabendazol, cuya mayor actividad es contra los estadios inmaduros. El albendazol y prazicuantel son poco efectivos. Para esta parasitosis debería determinarse la real prevalencia. Para ello es importante realizar estudios epidemiológicos de poblaciones en riesgo, para lo que se debería emplearse un método serológico o molecular, sensible y específico.

Leishmaniasis

Esta patología comprende un conjunto de enfermedades infecciosas que presentan diferentes formas clínicas y son causadas por protozoarios del género *Leishmania*. Son transmitidas por flebótomos (insectos dípteros hematófagos). La enfermedad puede afectar piel, mucosas y órganos hematopoyéticos dependiendo de la leishmania infectante. Esta parasitosis es una zoonosis que se mantiene en la naturaleza en numerosos reservorios silvestres. Tradicionalmente estaba confinada al ámbito silvestre, y el hombre quedaba expuesto accidentalmente al ingresar al ámbito de dispersión de los vectores. Este panorama está cambiando como consecuencia de la deforestación, y los flebótomos se están reubicando en el peridomicilio con lo que el riesgo de infección humana es mayor. Estos insectos tienen una capacidad de vuelo limitada por lo que el número de humanos infectados es menor que en otras endemias. Según la OMS anualmente se registran algo más de 2 millones de nuevos casos y la población mundial en riesgo se estima en 350 millones.

En la Argentina la leishmaniasis cutánea abarca zonas de las provincias de Salta, Jujuy, Tucumán, Catamarca, Santiago del Estero, Formosa, Chaco, Corrientes y Misiones. En las provincias de Santa Fe y Entre Ríos se confirmó la existencia del vector pero hasta el momento no se comunicaron casos humanos. Según la Fundación Mundo Sano, entre 1984 y 2008 se registraron 7.947 casos de leishmaniasis cutánea; comprendieron 2 picos importantes, uno en 1999 con algo más de 1900 pacientes y 2002 con poco más de 800. El Ministerio de Salud en su boletín oficial informó para leishmaniasis cutánea en el año 2009, 156 casos, y en el 2010, 124, y para leishmaniasis mucosa 25 casos para cada año.

En el año 2006 se comunicó el primer caso de leishmaniasis visceral autóctono en nuestro país. Desde entonces fueron comunicados 70 casos, 7 de ellos mortales. En las provincias de Misiones y Corrientes se presentaron casos tanto de leishmaniasis visceral humana como canina, en Santiago del Estero solo de leishmaniasis visceral humana y en Formosa sólo canina. En los años 2009 y 2010 el boletín oficial comunicó 22 y 21 casos, respectivamente. El ingreso de la leishmaniasis visceral se relaciona con el tránsito fronterizo de perros infectados.

El diagnóstico se realiza por la observación microscópica del parásito en muestras biológicas (raspado de la lesión, aspirado de ganglio linfático, etc.). Eventualmente, en laboratorios especializados se utilizan cultivos y técnicas moleculares. Si bien puede hacerse diagnóstico serológico para detectar anticuerpos específicos, los antígenos que generalmente son utilizados pueden presentar reacciones cruzadas con el *T. cruzi*, por lo que sus resultados deben ser interpretados con precaución.

El tratamiento de elección para las leishmaniasis cutánea son compuestos antimoniales pentavalentes. Su éxito es variable pues depende tanto de la especie de *Leishmania* infectante como del tiempo de evolución de la infección. Así, para las formas mucocutánea y cutáneo difusa habitualmente se utiliza la anfotericina B ya que la respuesta al tratamiento con las drogas antimoniales no es buena. Esta droga también se utiliza para la leishmaniasis visceral. En estos casos también puede utilizarse miltefosina pero debe tenerse en cuenta que en las embarazadas su uso es altamente riesgoso. Uno de los problemas que presentan estas drogas es el alto riesgo de toxicidad renal y/o cardíaca.

Teniendo en cuenta lo expuesto sería de interés diseñar tratamientos de menor toxicidad, así como mejorar las técnicas de diagnóstico para que tengan una adecuada especificidad y eventualmente permitan caracterizar especies, y que sean lo suficientemente simples para implementarlas fuera de los laboratorios de alta complejidad.

Lepra

Esta enfermedad es causada por el *Mycobacterium leprae*; su lenta multiplicación se refleja en el largo periodo de incubación de la enfermedad (5 años o más), pudiendo aparecer las primeras manifestaciones clínicas aun después de 20 años de la primoinfección.

La lepra tiene una tasa de detección en la Argentina de 0,11 cada 10 000 habitantes, por lo que no se la considera un problema prioritario dentro de la salud pública; es una enfermedad endémica de curso crónico y muy baja transmisibilidad. Sin embargo, por ser una enfermedad que puede producir deformaciones generadoras de estigma social, su diagnóstico precoz es fundamental para evitar estas lesiones o minimizarlas al administrar el tratamiento adecuado.

Recientemente se ha secuenciado el genoma completo de este bacilo. Este conocimiento es fundamental para la búsqueda razonada de nuevos blancos farmacológicos para combatir esta enfermedad que, según datos de la OMS, es contraída cada año en el mundo por 720 mil personas y la padecen unos 2 millones.

En el año 2002, la OMS comunicó para la Argentina 389 casos de lepra. Su mayor prevalencia es en el NEA, siendo Formosa, Chaco y Misiones las provincias más afectadas. Siguen el NOA con Santiago del Estero, Tucumán y Salta como las provincias más comprometidas y la región central con Córdoba, Santa Fe, Buenos Aires y CABA. Esta última región, al concentrar gran número de habitantes, es la que acumula mayor cantidad de casos. El Ministerio de Salud comunicó en su Boletín oficial 121 casos en el año 2009 y 111 en el 2010.

El diagnóstico habitual se realiza mediante el estudio histopatológico de biopsias obtenidas de las lesiones. El diagnóstico precoz y el tratamiento multimedicamentoso utilizando rifampicina, clofazimina y dapsona, son los pilares fundamentales para el control de la enfermedad. Los esquemas terapéuticos difieren según sea la carga bacteriana de los pacientes (casos multi o pausibacilares). Desde 1985, el tratamiento es gratuitamente distribuido por la OMS a todos los pacientes del mundo. Desde entonces se han curado más de 14 millones de enfermos. Sin embargo, el número de personas aún enfermas se cree que es superior a los 10 millones.

Hasta el momento no existen vacunas.

Esta micobacteriosis requeriría mejorar su metodología diagnóstica para su confirmación precoz con lo que se alcanzará mayor éxito con el tratamiento. Sería también una herramienta útil para evaluar periódicamente a quienes conviven con el enfermo.

Rabia

Esta enfermedad es producida por un virus cuyo huésped habitual es el perro u otros felinos. Un reservorio de este virus son los murciélagos que cuando se alimentan sobre un perro pueden inocularle el virus. En el perro el virus se replica y luego es eliminado con la saliva por lo que si un perro infectado muerde a una persona en el periodo de eliminación del virus, lo inoculará con ella. Este es un virus neurotrópico que producirá, si no se administra el tratamiento adecuado, la muerte con un cuadro de encefalitis aguda con espasmos faríngeos e hidrofobia.

El modo de prevenir la rabia humana es vacunar a los perros. Si se corta el ciclo de infección en estos animales el hombre estará seguro. El tratamiento consiste en administrar la vacuna antirrábica y gammaglobulina específica. Esta vacuna no se usa preventivamente salvo en casos de alto riesgo (por ej. veterinarios o personas que deban viajar a áreas endémicas para rabia) porque la posibilidad de contraer esta infección es poco probable en los países que controlan la rabia canina. La vacuna puede utilizarse como tratamiento después de la inoculación del patógeno porque el periodo de incubación de esta enfermedad es suficientemente largo (hasta 2 meses) y da tiempo a que la misma estimule la respuesta inmune. Existen vacunas que se preparan por multiplicación del virus en cerebro de ratón y posterior inactivación del patógeno con formol; también existen vacunas acelulares. En nuestro país se tiene acceso a vacunas acelulares las que tienen un alto costo, por lo que en las instituciones públicas suele utilizarse la primera (Fuenzalida-Palacios), las que pueden, eventualmente, producir como complicación un cuadro de encefalitis desmielinizante, por la reacción inmunológica anti- mielina del soporte vacunal. Es por ello que sería recomendable desarrollar en el país una vacuna acelular para uso humano. También sería importante mejorar el diagnóstico en el perro, por ej. con técnicas moleculares, para aplicar la vacuna terapéutica solo en los casos de personas mordidas por perros infectados.

Helmintiasis transmitidas por el suelo

Si bien las parasitosis transmitidas por el suelo rara vez son causa de letalidad, sí traen deterioro en la salud del niño (por ej, malnutrición por la frecuencia de diarreas,

especialmente en los niños que no reciben una alimentación adecuada, así como trastornos cognitivos).

En la Argentina se estima que 3 millones de niños estarían parasitados por *A. lumbricoides*. Según datos del censo de 2001, el área endémica corresponde a las provincias del NOA y NEA, y mayoritariamente coincide con viviendas de zonas suburbanas y rurales que presentan condiciones de riesgo para el establecimiento de la transmisión de geohelmintos (viviendas sin infraestructura sanitaria, falta de agua en su interior, pisos de tierra, escasa higiene). En estas áreas *A. lumbricoides* coexiste con *T. trichiura* y se estima que habría 800.000 niños infectados por este segundo parásito. Asimismo, alrededor de un millón de personas se encontrarían infectadas con uncinarias. En este último caso, si la carga parasitaria es importante, se puede producir un cuadro de anemia grave, especialmente en niños y embarazadas.

Todas estas parasitosis son tratadas con albendazol y mebendazol. El programa Remediar se ocupa de su tratamiento y además el MINCYT tiene un programa para mejoramiento de las drogas que se utilizan. Es por ello que no las incluiremos entre nuestras prioridades.

Estrongiloidosis

Es una enfermedad parasitaria producida por un nematode, que a diferencia de otros nematodes intestinales tiene algunas características particulares en su ciclo evolutivo que lo lleva a la persistencia parasitaria.

Las hembras de estos parásitos son partenogénicas, se ubican en la mucosa intestinal y eliminan huevos los que llegan a la luz del intestino y eclosionan liberando las larvas rhabditoides que alcanzan el medio ambiente con las deposiciones del hombre y allí podrán diferenciarse a larvas filariformes (infectantes) o eventualmente iniciar un ciclo de vida libre si las condiciones ambientales son compatibles con ello. Las larvas infectantes penetran por piel y reinician el ciclo hasta aquí descripto. Las larvas rhabditoides liberadas de los huevos pueden también diferenciarse en larvas filariformes en la luz intestinal y producir (sin salir al exterior) el ciclo de autorreinfeción atravesando la mucosa intestinal o la piel perianal. Este mecanismo de autoinfeción endógena es responsable del curso crónico de la enfermedad y de mantener la persistencia de la infección en personas que viven fuera de zona endémica.

Se estima que en el mundo hay 30-100 millones de personas infectadas y las áreas con riesgo de infección exógena a nivel mundial son semejantes a las de uncinarias. En la Argentina no hay registros epidemiológicos confiables sobre esta parasitosis. Sin embargo, las comunicaciones parciales sugieren un alto índice de infección.

Por su ciclo de vida el *S. stercoralis* puede desencadenar al 3er-4to día pi, síntomas respiratorios relacionados con el pasaje de sus larvas por el parénquima pulmonar. La migración larvaria se acompaña de eosinofilia. Los signos y síntomas asociados a la localización intestinal se correlacionan con el número de parásitos.

En el caso de pacientes con enfermedades de base que tienen compromiso inmunológico (enfermedades autoinmunes, ciertas infecciones virales, pacientes que reciben

tratamientos con corticoesteroides, etc.), la carga parasitaria es alta por lo que pueden desarrollar cuadros de hiperinfección con sintomatología digestiva y pulmonar de gran intensidad. En otros casos, los estadios larvarios pueden diseminarse a otros órganos y producir patologías graves con compromiso del sistema nervioso central.

Durante estas complicaciones se producen infecciones sobreagregadas causadas por bacterias de la flora normal intestinal, ya que el parásito al desplazarse desde este lugar las lleva sobre su superficie. Estos cuadros pueden alcanzar hasta el 80% de mortalidad.

Debido a la capacidad de autorreinfección que posee este parásito, el paciente permanece infectado persistentemente, salvo que medie un tratamiento antiparasitario exitoso. Es por ello que en personas que han dejado de vivir en áreas endémicas el *S. stercoralis* puede persistir durante décadas. Esto debe tenerse en consideración si un paciente con antecedentes de haber vivido en área endémica para esta parasitosis debe ser sometido a tratamiento inmunosupresor (por ej. para recibir un trasplante de órgano); como la infección parasitaria puede ser asintomática o presentar síntomas inespecíficos, debe pensarse en ella especialmente si hay eosinofilia (su ausencia no descarta la infección). Esta parasitosis está visualizándose cada vez más como una coinfección de relevancia en pacientes que requieran tratamientos inmunosupresores.

El diagnóstico habitual de esta parasitosis es por detección microscópica de larvas en muestras de materia fecal (rara vez en esputo). Con este método el estudio de una única muestra solo permite diagnosticar al 30% de los infectados. Hay métodos de enriquecimiento que si bien incrementan la sensibilidad, insumen mucho tiempo y tampoco permiten el reconocimiento del parásito en todos los infectados. Actualmente se están realizando en el país estudios sobre el desarrollo de métodos moleculares de diagnóstico y en EEUU y Europa existen kits para el diagnóstico simultáneo de varias enteroparasitosis, los que no están disponibles en nuestro país, y además son muy costosos. Estos métodos no son útiles fuera de área endémica ni para el seguimiento de pacientes postratamiento, pues incrementarían innecesariamente su costo.

En el caso de estrongiloidiasis la droga de elección es la ivermectina, que se tolera muy bien y es efectiva sobre el *S. stercoralis*. Sin embargo, como los métodos de diagnóstico carecen de sensibilidad adecuada, es difícil asegurar que la droga elimine la infección o sólo baje su carga a niveles no detectables.

Por tanto, es mandatario mejorar el diagnóstico de esta parasitosis, para conocer la magnitud de la endemia, para administrar tratamiento específico a los infectados antes de someterlos a una inmunodepresión y para realizar su seguimiento con el fin de evaluar la efectividad del tratamiento así como para detectar posibles reactivaciones.

3.2. Enfermedades adicionales consideradas por la OPS dentro de las olvidadas o desatendidas

Paludismo

El *Plasmodium* es un protozoo cuyo género comprende numerosas especies, cada una de ellas altamente específica para su huésped. De esta manera las especies que parasitan

al hombre no progresan en otros animales y viceversa. Cuatro son las especies que pueden parasitar al hombre: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* y *P. malariae*, causando en él el paludismo o malaria. De estas especies, *P. falciparum* es la que produce la enfermedad más grave y la más letal. El *P. vivax* es la especie más frecuente. Estas especies de plasmodios evolucionan sucesivamente en el hombre y en el mosquito *Anopheles*

En nuestro país el parásito se halla restringido a la zona norte, existiendo dos áreas, una ubicada en el noroeste comprendiendo las provincias de Salta y Jujuy fundamentalmente, y otra en el noreste, comprometiendo preferentemente la provincia de Misiones.

Hasta mediados del siglo XX el paludismo en la Argentina abarcaba una zona de 350 mil km². A partir de los años 1940 se condujeron campañas tendientes a controlar al insecto vector, primero en Jujuy y luego en diversas áreas del norte argentino. Estas acciones llevaron a la casi erradicación de esta enfermedad lográndose la reducción del área endémica a poco más de 10 mil km². Esta parasitosis actualmente no es un problema de gran relevancia en nuestro país, presentándose anualmente un número bajo de casos. En el año 2009 según el boletín oficial fueron comunicados 85 casos y en el 2010, 96. El último pico epidémico fue en 1996 con 2076 casos. A partir del año 2000 los casos anuales reportados no superaron los 250. Según la OMS, esta parasitosis es candidata a ser erradicada en la Argentina.

La droga de elección para el tratamiento de esta parasitosis es la cloroquina. A ésta puede sumarse el proguanil o la primaquina. Como en estos casos no solo hay que tratar al infectado sino que debe realizarse tratamiento profiláctico al viajero, la cloroquina es la utilizada a excepción de las zonas donde hay *P. falciparum* resistente a ella. En esos casos puede utilizarse mefloquina u otra droga. Por su parte, la OMS recomienda tratamiento combinado para disminuir el riesgo de desarrollo de resistencia.

La manera habitual de realizar el diagnóstico de esta parasitosis es la observación de los estadios parasitarios en los extendidos o gotas gruesas de la sangre del paciente. Existen métodos de inmunocromatografía, no disponibles en el país, que evitan el error del operador y permiten hacer el diagnóstico de especie. Esta metodología tiene un costo alto por lo que desarrollar algún método alternativo de mayor sensibilidad que la observación microscópica, debería ser considerado.

Sifilis neonatal

La sífilis es una enfermedad venérea que habitualmente se transmite por contacto sexual, aunque también puede ser contraída intraútero (infección congénita o neonatal), o transmitirse por transfusión de sangre o inoculación accidental directa (por ej. miembros del equipo médico). El agente etiológico, el *Treponema pallidum*, es una espiroqueta con movimientos en tirabuzón, sumamente delgada por lo que requiere de tinciones especiales para poder visualizarse al microscopio óptico.

En la infección por contacto sexual el *Treponema pallidum* atraviesa la piel hasta la capa basal y la dermis, donde se multiplica, (período primario con chancro sifilítico) y luego se disemina por las vías sanguínea y linfática dando las lesiones del periodo secundario (cutáneas y epiteliales). En ambos periodos la infección es altamente contagiosa.

Con el advenimiento de los antibióticos (específicamente la penicilina) su incidencia y prevalencia fue disminuyendo por lo que desde mediados del siglo XX los cuadros de sífilis terciaria prácticamente no existen. Sin embargo, recientemente esta enfermedad ha reemergido. El Ministerio de Salud comunicó en el año 2009 para sífilis temprana 2086 casos y en el 2010, 2184. En el mismo boletín se informan 650 y 632 casos de sífilis congénita, para los años 2009 y 2010, respectivamente.

Si el paciente no recibe tratamiento específico temprano con penicilina (u otro antibiótico si no se puede administrar penicilina), alrededor de la mitad evolucionará hacia la sífilis secundaria y el resto hacia sífilis latente.

Después del periodo secundario sigue una fase de latencia que puede durar años, en la que, si bien no hay manifestaciones clínicas, la infección persiste, por lo que prosigue el riesgo de transmisión sexual, por sangre y durante la lactancia.

El diagnóstico durante el periodo primario es relativamente sencillo si se considera la presentación clínica, los factores de riesgo probables y la posibilidad de tomar una muestra del borde de la lesión y observarla microscópicamente (fondo oscuro con tinta china, coloraciones de plata, etc.). La serología es utilizada habitualmente para el reconocimiento de pacientes infectados, debiendo emplearse pruebas treponémicas (confirmatorias) y no treponémicas (primer screening). Las primeras utilizan bacterias que deben obtenerse de animales infectados ya que este microorganismo no es cultivable. Las segundas pueden tener inespecificidad y dar falsos positivos. La transmisión por transfusión no debería ocurrir pues es obligatorio el control para esta enfermedad de la sangre a transfundir.

Toda mujer embarazada debe ser evaluada para confirmar o descartar esta infección. Si está infectada debe recibir tratamiento. El niño nacido de madre infectada deberá evaluarse también y ser tratado cuando corresponda.

Siendo la sífilis una enfermedad que es producida por un microorganismo cuyo único reservorio es el ser humano, que tiene tratamiento exitoso y que milagrosamente no ha desarrollado resistencia al mismo, es una patología a cuyo control deberíamos aspirar. Para ello es necesario educar para que se cumplan las normas de profilaxis recomendadas y se administre el tratamiento existente. Por lo dicho, no consideraremos esta patología como prioritaria.

Tétanos neonatal

El tétanos es una enfermedad producida por una bacteria esporulada cuyos esporos se encuentran en la tierra. Éstos pueden contaminar cualquier herida. En el microambiente que se genera en ellas el esporo evoluciona hacia la forma vegetativa, y ésta tiene la capacidad de producir toxinas (tetanoespasmina y tetanolisina) que causan parálisis espástica. Para este patógeno existe una vacuna preparada con un toxoide específico (toxinas modificadas que preservan su poder protector pero carentes de toxicidad). Este toxoide está incluido en las vacunas bacterianas triple y doble, que figuran en el calendario escolar.

El tétanos neonatal se produce cuando el recién nacido, generalmente al cortar el cordón umbilical con maniobras o instrumentos que descuidan la asepsia, es contaminado con

esporos. Si la madre está vacunada, como la protección es mediada por anticuerpos IgG (que atraviesan placenta) el niño estará protegido contra la enfermedad. Por lo tanto, si existe una buena cobertura en las embarazadas, esta forma de tétanos no debería existir. De hecho, en nuestro país no se ha reportado tétanos neonatal desde el año 2003. Por este motivo éste no estará entre las prioridades de este trabajo.

3.3. Enfermedades no Desatendidas de importancia en nuestro país

Bacteriosis por bacterias resistentes y multirresistentes

La alta incidencia de infecciones hospitalarias causadas por microorganismos multirresistentes constituye un problema relevante para cualquier sistema de salud, en gran parte debido a que causa un aumento considerable de los costos del mismo. En nuestro país se observa un incremento de los niveles de resistencia bacteriana mediada por la producción de b-lactamasas, principalmente en enterobacterias y bacilos gram-negativos no fermentadores (BGNNF) patógenos oportunistas.

Asociada a esta resistencia se han sumado, por un lado, marcadores de resistencia a aminoglucósidos (enzimas modificadoras de aminoglucósidos), tetraciclinas, inhibidores de la síntesis de ácido fólico, y mecanismos de resistencia transferible a quinolonas. Estas asociaciones están dadas por la promiscuidad cada vez más creciente de las plataformas de reclutamiento y expresión, las que han llevado, desde la multirresistencia clásica a la panresistencia, y de ella a la resistencia absoluta.

La falta de respuesta a los tratamientos recomendados ha llevado, por otra parte, a la prueba de tratamientos de rescate, muchos de los que implican el empleo de viejas drogas previamente abandonados, para las que son poco definidos los parámetros PK/PD para una eficiente utilización, ni existen buenas herramientas para seguir la evolución (aunque previsible) de sensibilidad a resistencia.

Los microorganismos multirresistentes suelen transformarse en endémicos dentro de cada institución, y a partir de pacientes colonizados, pueden aparecer brotes de infecciones hospitalarias que abarcan números significativos de casos, con una notoria morbimortalidad no asociable a las patologías de ingreso.

Ejemplos cercanos en el tiempo son los brotes producidos desde hace tres años por microorganismos productores de KPC (una carbapenemasa detectada en klebsiellas, de muy fácil diseminación entre los hospitales en la Argentina), o NDM (una metalo carbapenemasa con origen en Nueva Dehli) ya pandémica (codificada en una plataforma promiscua y plástica, que ha indudablemente facilitado su difusión).

Además, el mantenimiento de niveles muy altos de resistencia entre estafilococos de origen hospitalario, así como la emergencia de clones con alta virulencia asociados a infecciones invasivas tanto en la comunidad como en el hospital en los que una PBP (penicillin-binding protein) extranumeraria, de baja afinidad por todos los b-lactámicos, es responsable del fracaso terapéutico de esta familia de drogas. Por otra parte, estos mismos microorganismos han cambiado la asociación de marcadores de resistencia con diferentes factores de virulencia, llevando a la presentación de casos de infecciones

altamente invasivas con cuadros graves, de rápida evolución, inmanejables sin el conocimiento de la epidemiología (en general) de la resistencia y el acceso a métodos de diagnóstico moleculares rápidos y precisos. En todos los casos existe una clara asociación estadística entre la demora en la instauración de tratamiento antimicrobiano adecuado y falla terapéutica, haciendo crítica la ganancia de cada día y a veces horas para un mejor pronóstico de los pacientes.

Los informes periódicos de diferentes sistemas de relevamiento de los niveles de resistencia (SIR, WHONET) muestran que, en nuestro país, se alcanzan valores superiores a los de países con políticas más estrictas sobre control del uso de los antimicrobianos. Así, los niveles de resistencia a oximino-cefalosporinas alcanzan el 60% en algunas enterobacterias (*Enterobacter cloacae*), y más del 80% en algunos BGNNF (*Acinetobacter* spp.). Más aún, la resistencia a carbapenemes, antibióticos de “última línea” en el tratamiento de infecciones producidas por microorganismos que sintetizan β LEE, ha alcanzado el 33% en *Pseudomonas aeruginosa*.

Simultáneamente, *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente (SAMR) constituye más del 50% de los aislamientos de la especie a nivel hospitalario, observándose un claro incremento también a nivel comunitario, mientras que los enterococos emergen como el segundo grupo de gram-positivos más prevalentes. En ambos casos, es relevante conocer la emergencia de nuevos mecanismos de resistencia y el análisis de los mecanismos de diseminación asociados, a fin de contar con herramientas para su vigilancia.

Existen problemas de resistencia y multirresistencia en pacientes no internados pero asociados al sistema de salud (por ejemplo, trasplantados, inmunodeprimidos o dializados) que constituyen poblaciones de riesgo en particular, pero también los problemas de multirresistencia son cada vez más frecuentes en pacientes de la comunidad, en los que los tratamientos empíricos convencionales deben ser revisados, y redefinidos de acuerdo a las evidencias epidemiológicas para cada microorganismo en particular. Uno de los problemas es la poca disponibilidad de estudios diseñados para relevar la resistencia no sobre la base de microorganismos enviados a un centro de referencia o recibidos en el laboratorio, sino sobre la base de episodios de enfermedad.

La vigilancia de la emergencia de mecanismos de resistencia es tema central y motivo de decisiones en los sistemas de salud de los países desarrollados para prevenir su diseminación. Mucho más importante debe serlo para los países con un menor grado de desarrollo en los que las condiciones sanitarias son una barrera menos importante para su contención.

El año 2011 fue el eje central de las acciones de la OMS, y el día internacional de la salud lo tuvo como objetivo, bajo el lema “si no hay acciones concretas hoy—no habrá cura mañana”.

Brucelosis

Esta enfermedad es una zoonosis producida por diversas especies de brucelas, que infectan a diferentes animales. *Brucella abortus* (ganado vacuno); *B. melitensis* (ganado caprino y ovino); *B. suis* (ganado porcino); *Brucella canis* (perro), son las especies

patógenas para el hombre, siendo éste un hospedero accidental. La enfermedad es más frecuente entre quienes manejan ganado. Se transmite principalmente por la ingesta de leche no pasteurizada o quesos frescos, así como también por contacto con la sangre, placenta, fetos o secreciones uterinas de animales infectados.

Este microorganismo es un cocobacilo intracelular facultativo que se mantiene viable por periodos de tiempo prolongados tanto en el medio ambiente como en chacinados, alimentos refrigerados, etc.; ingresa por tracto digestivo, pero también puede hacerlo por lesiones en piel y por vía aerógena en personas expuestas a aerosoles. Desde el intestino las brucelas se diseminan por vía linfohemática ubicándose intracelularmente incluso en fagocitos. Existen componentes de la membrana (proteínas de bajo peso molecular) que se relaciona con su supervivencia en los fagocitos. Los órganos donde se localizan preferentemente son hígado, bazo, ganglios, huesos, articulaciones y riñón. Durante el periodo agudo se presenta fiebre ondulante y posteriormente pueden desarrollarse granulomas.

El diagnóstico se realiza, presuntivamente, por el test de aglutinación de Rosa de Bengala o aglutinación estandar, y se confirma ya sea por el aislamiento de la bacteria de sangre u otras secreciones, o por ELISA o Coombs-IgG. En nuestro país es la aglutinación de Huddelson la prueba tamiz que se utiliza para el diagnóstico de brucelosis humana.

El tratamiento recomendado es una combinación de doxiciclina + estreptomina y, alternativamente, doxiciclina + rifampicina.

El modo de prevenir esta enfermedad es la vacunación del ganado o bien el decomiso del ganado infectado. En la Argentina hay grupos de investigación trabajando en el desarrollo de vacunas acelulares experimentales, constituidas con proteínas de la membrana externa de la bacteria.

Hepatitis

En este capítulo se mencionarán sólo algunos aspectos relevantes de aquellos agentes virales causales de inflamación de la glándula hepática, aunque los agentes infecciosos que pueden producir esta enfermedad pueden ser también bacterias, hongos o parásitos.

Los virus causantes de hepatitis pueden clasificarse en hepatotrópicos primarios (virus Hepatitis A, virus Hepatitis B, virus Hepatitis C, virus Hepatitis D y virus Hepatitis E) y secundarios (por ejemplo, virus Epstein Barr, y Citomegalovirus humano, entre muchos otros).

Los agentes de la hepatitis A y de la hepatitis E se transmiten habitualmente por vía oral, mientras que los causantes de las hepatitis B, C y D lo son por vía parenteral. Si bien los virus Hepatitis A y Hepatitis E se asocian habitualmente a un curso agudo, el primero fue hasta años recientes causa de hepatitis fulminantes en pediatría (reducida luego de la incorporación de la vacuna al plan nacional de vacunación). El virus Hepatitis E exhibe la peculiaridad de promover una alta mortalidad en mujeres embarazadas (> del 20%), especialmente con algunos genotipos / cepas.

Se asocian a la persistencia viral sólo los virus Hepatitis B, Hepatitis C y Hepatitis D, estando los dos primeros frecuentemente asociados a la cirrosis y al cáncer hepático. Hasta el presente, sólo existe una vacuna profiláctica para la hepatitis A (a virus inactivado) y la hepatitis B (partículas subvirales obtenidas mediante ingeniería genética). Se están desarrollando vacunas profilácticas para la hepatitis C y E.

En relación al virus Hepatitis E, se desconoce en el país su incidencia regional así como su prevalencia genotípica. Dichos datos son relevantes dado que algunos de ellos se asocian a una transmisión zoonótica (por ejemplo, a partir de cerdos) y consiguientemente podrían establecerse las medidas de control apropiadas para ellos.

Asimismo, la caracterización genotípica podría determinar cuál sería el inmunógeno vacunal con mejor performance entre los actualmente probados en fase II / III de ensayos clínicos.

Leptospirosis

La leptospirosis ha sido reconocida como la enfermedad zoonótica más prevalente en el mundo. Es causada por diversas especies de bacterias del género *Leptospira*, siendo *L. interrogans* la que con mayor frecuencia se aísla de casos humanos. La leptospirosis puede considerarse una enfermedad ocupacional, que ocurre de manera esporádica entre matarifes, campesinos, veterinarios, trabajadores cloacales, entre otros. También afecta a individuos de la comunidad en contacto con aguas contaminadas durante actividades recreacionales. Pero en nuestro país, es preocupante y frecuente la aparición de la leptospirosis, generalmente como brotes epidémicos, en poblaciones afectadas por inundaciones. Sólo en la Ciudad de Buenos Aires y el conurbano bonaerense se detectan entre 50 y 100 casos de leptospirosis anualmente.

El reservorio de este microorganismo son los animales enfermos, especialmente las ratas. La bacteria se aloja en sus riñones y es eliminada al medio por la orina. Las leptospirosis pueden sobrevivir por espacio de meses en aguas a pH mayor que 7. La infección se transmite cuando el hombre u otros animales se ponen en contacto con agua contaminada por la orina de ratas infectadas. La bacteria ingresa a través de abrasiones y excoriaciones cutáneas, la conjuntiva o las mucosas.

Tras un período de incubación de 7-12 días la leptospirosis se presenta en su primera fase como un síndrome febril con síntomas semejantes a un resfriado común, que podrían confundirse con otras enfermedades transmisibles como dengue, fiebre amarilla, malaria y otras enfermedades tropicales, que se caracteriza por fiebre, cefaleas y mialgias. En esta fase inicial la enfermedad es muy difícil de diagnosticar si no existe la sospecha inducida por la presencia de un caso testigo durante un brote epidémico o una sospecha asociada a la ocupación del afectado. Luego de esta fase y de un periodo sin signos clínicos manifiestos ni síntomas, puede aparecer una segunda fase, más severa, de diverso grado de gravedad dependiendo del grupo serológico bacteriano de la leptospira infectante. En esta etapa los pacientes pueden mostrar vasculitis, síndrome meníngeo, ictericia e insuficiencia renal, y si el paciente no es tratado adecuadamente, pueden llegar a ocasionar su muerte. La probabilidad de éxito del tratamiento antibiótico es mayor cuando antes éste se instituya durante el curso de la primera fase de la infección. Una vez avanzada la

segunda fase de la enfermedad, el tratamiento antibiótico puede ser ineficaz y la recuperación del paciente puede tomar varios meses.

El diagnóstico de la leptospirosis se basa mayormente en pruebas serológicas para la detección de anticuerpos en la sangre. Los anticuerpos alcanzan niveles que pueden permitir su detección recién después de los 5 a 7 días de declararse los signos y síntomas de la enfermedad. La bacteria puede ser cultivada, pero este método demanda tiempo, es engorroso y poco sensible. La amplificación de secuencias específicas de ADN por PCR a partir de muestras de sangre y otros fluidos pueden permitir el diagnóstico de certeza de la enfermedad, pero estos procedimientos aplicados sobre muestras clínicas aún deben ser validados. En la actualidad, la confirmación de la infección demanda la demostración de la seroconversión entre la etapa de enfermedad y la convalecencia, lo que implica una demora inaceptable para la instauración del tratamiento o una iniciación de tratamiento empíricos innecesarios en pacientes afectados por otra enfermedad distinta de la leptospirosis, pero con signos y síntomas semejantes. El poder contar con métodos rápidos de detección unívoca de la bacteria sobre muestras clínicas permitiría la iniciación del tratamiento efectivo de las leptospirosis confirmadas, la utilización racional de los antibióticos, la mejora en la calidad de vida de los afectados, la reducción de los riesgos que conlleva la fase secundaria de la enfermedad y la reducción de los costos médicos, especialmente al prevenir la aparición de la fase secundaria de la enfermedad.

Micobacterias atípicas

Además de las micobacterias causantes de la tuberculosis y la lepra existe otro grupo de especies conocido como las micobacterias no tuberculosas o, también conocidas como micobacterias atípicas (MA). Se trata de bacterias del género *Mycobacterium* que se distribuyen mundialmente, que se encuentran generalmente en reservorios ambientales, desde donde se transmiten al hombre para causar diversas enfermedades, conocidas genéricamente como micobacteriosis. La presentación clínica ocurre bajo la forma de enfermedad pulmonar con cierta semejanza a la tuberculosis, linfadenitis, infección cutánea, enfermedad diseminada o, más recientemente, como enfermedad asociada a implantes mamarios. Raramente puede encontrarse a las MAs en el humano sano y cuando así ocurre, su hallazgo no reviste importancia clínica dado que se trata de una bacteria oportunista que requiere la presencia de condiciones propicias para causar enfermedad en el huésped, como la inmunodeficiencia adquirida (SIDA), inmunosupresión farmacológica, o enfermedad pulmonar crónica (neumoconiosis, antracosis).

Si bien las MAs presentan baja virulencia, pueden causar infecciones pulmonares que en algunos casos pueden confundirse con una tuberculosis, pero que generalmente son progresivas y de más rápida evolución, por ocurrir en pacientes inmunodeficientes. El pronóstico de estas enfermedades es malo debido a las características de la patología de base, que impide a los pacientes montar una respuesta inmune adaptativa efectiva, y debido a la alta resistencia a los antibióticos y quimioterápicos que muestran las micobacterias atípicas. Las MAs no se transmiten por contacto interhumano sino que se transmiten desde el reservorio en la naturaleza al individuo susceptible, al que le causarán enfermedad.

La práctica quirúrgica sobre las mamas con fines estéticos (mamoplastías) o reparadores (reconstrucción mamaria tras la extirpación de neoplasias) se asocia a infecciones (1-2% y 1-30%, respectivamente). Un número creciente de estas infecciones, especialmente peri protésicas en mamoplastías llevadas a cabo bajo condiciones subrecomendadas, aparecen tardíamente tras la intervención y son causadas por MAs. A diferencia de otras infecciones causadas por MAs, las de localización mamaria ocurren en pacientes inmunosuficientes de la comunidad.

Las metodologías para el diagnóstico de la tuberculosis (las MAs no producen tuberculosis) permiten además la detección de las MAs. Los procedimientos de rutina se basan en el cultivo de los especímenes clínicos adecuados y la detección de las micobacterias por métodos visuales y pruebas bioquímicas, por métodos radiométricos o por medios fluorométricos. Se han reconocido grupos (según Runyon) de MAs de acuerdo a características de cultivo, pero estos métodos no siempre permite la diferenciación de especie. Por ello está siendo más frecuente el uso de métodos moleculares de hibridación con sondas, amplificación genómica (reacción en cadena de la polimerasa) y técnicas de secuenciación. Entre las especies de MAs que habitualmente se aíslan pueden mencionarse: *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii*, *M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. terrae*, *M. xenopi* y *M. simiae*. Deben también notarse las especies *M. ulcerans* y *M. marinum*, que se aíslan frecuentemente de infecciones cutáneas.

La resistencia de las MAs a los antibióticos es un reconocido problema para la salud y la emergencia de las infecciones por MAs en pacientes de nuestra comunidad es un nuevo desafío a la salud pública, especialmente porque está emergiendo en poblaciones desprotegidas. La detección temprana de la etiología de estas infecciones y el patrón de sensibilidad a los antibióticos y quimioterápicos contribuiría a la recuperación de la calidad de vida y del estado de salud de las poblaciones afectadas.

Toxoplasmosis

Esta parasitosis es producida por un protozoo intracelular que infecta a un porcentaje importante de la población mundial. La infección puede producirse por ingesta de carne mal cocida conteniendo quistes tisulares, o por la ingesta de verduras contaminadas con ooquistes eliminados con heces felinas. Es en estos animales donde el parásito realiza un ciclo intestinal que es el que permite la infección de los animales herbívoros. La mayor importancia de esta parasitosis se relaciona con la infección intrauterina ya que el feto, dependiendo del tiempo de gestación en que se infecte, tendrá diferente grado de daño pudiendo en algunos casos ser de extrema gravedad. La infección del feto solo se produce si la madre está cursando una infección aguda que en muchos casos es asintomática o puede presentar síntomas inespecíficos. Como consecuencia de la transmisión vertical del parásito se puede producir el aborto espontáneo o bien los niños nacer con distintos grados de patología; la mayoría no presenta síntomas en ese momento aunque pueden aparecer las manifestaciones de la infección años después del nacimiento. Los signos y síntomas de la infección pueden presentarse como coriorretinitis, ceguera, hidrocefalia, calcificaciones intracerebrales, epilepsia, retraso mental o psicomotor.

La prevalencia de anticuerpos en la Capital Federal y en la Pcia. de Buenos Aires en la población general es de alrededor del 50%. En otras provincias se registran valores

menores. Pero los casos de infección aguda detectados durante el embarazo son bajos: por ej., en un estudio realizado en el Htal. Alemán de la Capital Federal, éste fue de 1,4 %, y se calcula que alrededor de un tercio de estas madres dará a luz un niño con toxoplasmosis. La frecuencia de la transmisión transplacentaria aumenta hacia el final del embarazo.

Si bien no hay legislación al respecto se recomienda en las mujeres seronegativas, realizar estudios serológicos al principio del embarazo y luego cada 3 meses, de modo de detectar los casos de infección aguda e iniciar el tratamiento antiparasitario.

El diagnóstico en la embarazada está estandarizado: primero se utilizan pruebas de tamizaje con detección de IgG e IgM específicas, seguidas de estudios confirmatorios de IgM e IgA por captura y test de avidéz en laboratorios de referencia; en la práctica, el control y seguimiento pueden resultar de difícil implementación. En el recién nacido títulos de IgG significativamente mayores al de la madres o la presencia de IgM y/o IgA, es fuerte indicio de infección prenatal. La persistencia de IgG específica al año confirma esta infección.

La otra circunstancia relevante para esta enfermedad es la reactivación de las lesiones crónicas asociadas al estado de inmunosupresión del infectado. Fue ésta la primera enfermedad que se consideró como marcadora de SIDA.

Por la importancia de la patología en el niño, debería contarse con técnicas de alta sensibilidad y sencillas que puedan utilizarse en centros de atención primaria y que garanticen el diagnóstico de infección aguda en la madre y de infección reciente en el neonato.

El tratamiento específico debe realizarse en todo caso de infección aguda en embarazadas y durante el primer año de vida en niños que nacen infectados. Éste se realiza con espiramicina o bien con pirimetamina más sulfadiazina y ácido fólico. Estas drogas tienen efectos secundarios por lo que sería recomendable ensayar o formular otras, o buscar otras asociaciones, de menor toxicidad.

El diagnóstico adecuado y el tratamiento oportuno constituyen la mejor manera tanto para prevenir la transmisión transplacentaria como para reducir la morbimortalidad y las secuelas de la toxoplasmosis congénita.

No hay por el momento vacunas para uso humano, pero debería estimularse su desarrollo.

Toxocariasis

Es una zoonosis producida por nematodos del género *Toxocara*. Existen varias especies de *Toxocara*, siendo *T.canis* y *T.catis* las que con mayor frecuencia llegan al hombre. Como su nombre lo indica, sus huéspedes habituales son el perro y el gato, respectivamente. En nuestro medio el hombre se infecta, mayoritariamente con *T.canis*, al ingerir los huevos del medio ambiente o los que puedan estar adheridos al pelo u hocico del perro. Los más afectados son los niños.

Los huevos ingeridos al llegar al intestino delgado liberan larvas que luego de atravesar el epitelio intestinal migran por los tejidos. Esta migración larvaria es la responsable de la

patología. Como los productos de excreción / secreción de los nematodos son altamente sensibilizantes, el cuadro se acompaña habitualmente de hipereosinofilia. La sintomatología en general es atenuada aunque puede haber cuadros de gravedad. Pero es importante reconocer la causa de la eosinofilia tanto para su tratamiento específico como para el diagnóstico diferencial con aquellas de otra etiología.

El diagnóstico en el hombre se realiza por serología (ELISA- antígenos de secreción/excreción) y pruebas de biología molecular, pero en nuestro medio ambas se hacen en centros de referencia.

El perro, que se infecta intraútero o con la lactancia, elimina con el tiempo, al parásito adulto del intestino. Pero en la hembra quedan larvas en estado de diapausa en los tejidos las que se reactivan durante la preñez.

La mejor medida de prevención de la toxocariasis es la desparasitación sistemática de los perros recién nacidos y la aplicación de las medidas necesarias para evitar la contaminación de lugares de juegos para niños, especialmente de los areneros en las plazas. También deben controlarse los perros callejeros.

Para esta parasitosis no existen vacunas y el tratamiento específico es con albendazol.

Sería importante contar con pruebas diagnósticas sensibles y específicas, que permitiesen el diagnóstico diferencial con otras patologías, y que pudiesen efectuarse en salas de atención primaria.

Triquinosis

La triquinosis (o triquinelosis) es una enfermedad producida fundamentalmente por la *Trichinella spiralis* (aunque existen otras especies capaces de infectar al hombre). Esta parasitosis se adquiere por la ingesta de carne de cerdo poco cocida, que contenga el estadio larvario enquistado del parásito. Las larvas liberadas por los jugos gástricos, invaden la mucosa donde alcanzan el estadio adulto. Las hembras liberan microfilarias que pasan a circulación, migran por diversos tejidos y órganos para finalmente invadir los músculos esqueléticos en los que se enquistan. Estos quistes son los que infectarán al nuevo huésped cuando ingiere la carne que los contiene.

Las larvas enquistadas pueden permanecer viables aun por años. Las ratas y otros roedores son reservorios. Los animales carnívoros, como por ej. el cerdo, se infectan cuando se alimentan con ellos o con restos de otros animales, incluido restos de otros cerdos. El ciclo de vida es igual en cualquiera de ellos, incluido el hombre.

La sintomatología inicial es gastrointestinal e inespecífica, y sin el antecedente epidemiológico, rara vez se piensa en esta patología. El periodo de diseminación de las larvas coincide con fiebre, dolores musculares y edema de párpados. La sintomatología puede ser más o menos severa, dependiendo del tamaño del inóculo.

Esta patología se presenta generalmente como brotes epidémicos tanto familiares como comerciales. Entre los años 2000 y 2010, se comunicaron en la Argentina 5754 casos humanos (40% de ellos en la Pcia. de Buenos Aires).

El diagnóstico se realiza corrientemente por serología (ELISA –antígeno excretor/secretor de larvas tisulares, Inmunofluorescencia sobre criosecciones de músculo parasitado, y Western blot –detección de tivelosa). El laboratorio clínico, especialmente en el periodo agudo, suele evidenciar eosinofilia y niveles elevados de CPK, aldolasa y creatinina. En el hombre, rara vez éste se realiza por observación de larvas en biopsias musculares.

La obtención de estos antígenos es trabajosa y requiere del mantenimiento *in vivo* del parásito por infección, generalmente de ratones. Desarrollar un antígeno recombinante o una técnica molecular que permita la evaluación a gran escala de animales infectados y su decomiso, sería de gran interés. El Inst. Malbrán, que actúa como laboratorio de referencia, cuenta con una PCR que realizan artesanalmente.

El mebendazol y el albendazol son utilizados para su tratamiento, y su efectividad es mayor si se administra previo al enquistamiento de las larvas.

El mejor método actual para prevenir esta parasitosis es cuidar que los animales que van a comercializarse tengan buenas medidas de higiene, y cocer bien la carne, especialmente de cerdo, para evitar la infección en el hombre así como realizar un buen diagnóstico en los mataderos, con decomiso de los animales infectados.

3.4. Otras Enfermedades Desatendidas con riesgo potencial de emerger en nuestro país

Fiebre amarilla

A pesar que esta enfermedad es transmitida por el mosquito *A.aegyti*, el mismo vector del dengue, y que como mencionáramos al ocuparnos de esta virosis presenta actualmente una amplia zona de dispersión en nuestro país, la fiebre amarilla no es por el momento un problema de salud importante en la Argentina. Es una virosis que tiene una modalidad selvática de transmisión y otra doméstica, cada una de ella con reservorios propios.

En nuestro país, en el año 1996 se aisló el virus de un brote de fiebre amarilla selvática. Desde esa fecha y hasta el 2007 no se registró circulación de este virus. En ese año el virus fue aislado de dos monos muertos en Misiones (Puerto Iguazú) y se documentaron nueve casos humanos, dos de los cuales fallecieron. Ninguno de los afectados tenía antecedentes de vacunación antiamarílica. Por la presencia del vector y por estos antecedentes, el Ministerio de Salud de la Nación considera como áreas de alto riesgo a las provincias de Formosa y Misiones, los departamentos del norte de Corrientes, los del noreste de Chaco y los del este de Jujuy y Salta.

El diagnóstico puede realizarse por la detección de ARN viral por técnicas de biología molecular o aislamiento viral si la muestra se toma durante los primeros 5 días de iniciados los síntomas, ya que después desaparece la viremia. Posteriormente el diagnóstico específico se realiza por conversión serológica. Sin embargo estas reacciones pueden presentar reactividad cruzada con otros flavivirus por lo que hay que ser cautos en la interpretación.

No existe tratamiento específico para la fiebre amarilla y sólo se implementan medidas de sostén.

La principal medida de prevención es la vacunación. Esta debe ser administrada a toda persona que viva en zona de riesgo y a los viajeros que se dirijan a aquellas zonas. La vacuna es segura, eficaz (protege a más del 95% de quienes la reciben) y la protección del vacunado comienza a partir de los 10 días de su aplicación.

Teniendo en cuenta la existencia de esta vacuna y no presentando el país circulación del virus, esta no sería una enfermedad que debiese ser prioritaria en este momento.

Esquistosomiasis

La esquistosomiasis por *Schistosoma mansoni* es la única que ocurre en el continente americano.

Este parásito es un trematode que al estado adulto se aloja en las venas mesentéricas que drenan en intestino grueso. Allí las hembras realizan la oviposición y los huevos llegan al medio externo con las deposiciones. Si llegan al agua y encuentran las condiciones climáticas adecuadas, eclosionan y liberan un miracidio (estadio ciliado) que se desplazará en el medio acuático hasta encontrar un caracol susceptible de ser infectado (*Biomphalaria*), penetrará en él y luego de sucesivas transformaciones alcanzará el estadio de cercaria. Estas cercarias serán liberadas y buscarán su nuevo huésped (el hombre). El parásito penetra activamente por la piel indemne y después de atravesarla migra por los tejidos hasta alcanzar su ubicación definitiva en las venas mesentéricas. Los huevos eliminados por las hembras llegan a la luz intestinal y al contaminar las aguas reiniciarán el ciclo.

Si bien esta parasitosis actualmente no existe en la Argentina, en Brasil es endémica y se extiende paulatinamente hacia el sur, habiéndose comunicado la existencia de casos autóctonos en estados de Brasil limítrofes con el litoral argentino. Es por esto que el riesgo de que el parásito se instale es un hecho factible ya que en nuestro litoral existen caracoles susceptibles a la infección. Sin embargo, hasta el momento no se han comunicado casos clínicos ni se han encontrado caracoles naturalmente infectados en la zona.

Parte de los huevos se eliminan por heces, pero parte quedan atrapados en los tejidos y la reacción del organismo contra sus componentes antigénicos es lo que desencadena el daño tisular. En los casos de mayor gravedad la enfermedad crónica puede llevar a la hepatomegalia, con hipertensión en los vasos sanguíneos abdominales y, como consecuencia, acumulación de líquido en la cavidad peritoneal.

La esquistosomiasis se diagnostica habitualmente mediante la detección de huevos del parásito en muestras de heces.

La prevención y el control de la esquistosomiasis se basan en la lucha contra los caracoles, el saneamiento ambiental y la educación sanitaria. El tratamiento de los infectados, al igual que el mejoramiento de la eliminación de excretas, es importante para reducir la

contaminación ambiental. La droga que se utiliza actualmente para el tratamiento es el prazicuantel.

Es una enfermedad en la que el diagnóstico en periodos tempranos de la infección es relevante para la administración precoz del tratamiento específico y evitar así los daños irreversibles que pueden llegar a producirse, pero al no registrarse casos autóctonos no debería ser una enfermedad de consideración prioritaria para esta etapa.

4. Las enfermedades objeto de análisis en la Mesa de Implementación

A partir de la diferente realidad nacional de las enfermedades infecciosas mencionadas, y a los efectos del alcance del presente ejercicio, las mismas serán consideradas de acuerdo con el orden de prioridad que se presenta en los puntos siguientes.¹

4.1. Patologías de primera prioridad

Este subconjunto comprende cinco enfermedades infecciosas las cuales, de acuerdo con la clasificación de la OMS, se encuentran desatendidas así como otras tres enfermedades infecciosas que son relevantes para nuestro país a las que se suman los problemas derivados de la resistencia bacteriana.

A) Enfermedades desatendidas (OMS)

- Enfermedad de Chagas: el desarrollo de drogas y protocolos de tratamiento para utilizar en la etapa crónica, ya que ésta es una enfermedad desatendida que acosa a los países con más necesidades y que la resolución de estos problemas pasa fundamentalmente por el interés de estos países. Toda disminución de la carga parasitaria contribuye no solo a mejorar las condiciones del paciente sino a disminuir la oferta de la circulación del parásito entre los seres humanos. También sería de interés desarrollar alguna formulación líquida, que facilite el tratamiento en el niño.
- Equinococosis: es una enfermedad altamente endémica en nuestro país. Junto con Australia y Uruguay son los países más afectadas. Es una parasitosis que requiere de un diagnóstico precoz de mayor sensibilidad, para iniciar lo más cerca del momento de la infección, el tratamiento de los pacientes. Sin embargo, el problema para interrumpir su transmisión se relaciona con la infección del ganado y del perro. Las mejoras en el tratamiento de los últimos y el desarrollo de vacunas para ambos son blancos que contribuirían a ello. Económicamente, la infección del ganado es un peso importante para las zonas hiperendémicas.
- Estrongiloidosis: es una enfermedad que comparte con otras la condición de relacionarse con la pobreza y por tanto los desarrollos tecnológicos para mejorar el diagnóstico deben ser fundamentalmente atendidas por los países afectados. En este caso al igual que en enfermedad de Chagas, la situación de la zona endémica difiere de la registrada en áreas no endémicas. En esta última el diagnóstico de alta sensibilidad y especificidad, probablemente molecular, y tratamiento adecuados tendrán efectos

¹ Geohelmintiasis (a excepción de estrongiloidosis), Tétanos neonatal, Fiebre amarilla y esquistosomiasis no son prioritarias para el trabajo de esta Mesa de Implementación, por lo expresado para cada una de ellas más arriba.

significativos sobre la evolución de pacientes con enfermedades de base que los pongan en riesgo de vida por las complicaciones graves que pueden registrarse en esta patología. Asimismo, el seguimiento con estas técnicas, postratamiento, permitirá valorar si este es capaz de erradicar la parasitosis o si la misma persiste, y abrirá la posibilidad de reconocer si circulan cepas resistentes. En la zona endémica si las acciones de diagnóstico y tratamiento no se acompañan de acciones de mejoramiento de las condiciones de salubridad de la vivienda (cloacas, agua saludable, educación) el control de esta parasitosis es difícil de asegurar.

- Leishmaniasis: constituye un conjunto de formas clínicas diferentes, se requiere mejorar la metodología diagnóstica para aumentar la sensibilidad y especificidad así como desarrollar técnicas que puedan implementarse con facilidad en centros de baja complejidad. Luego los casos certificados como tal podrán continuar siendo evaluados en centros de referencia que permitan la caracterización de la población de leishmanias infectantes para lo que se requerirá la implementación de tecnología adicional, probablemente molecular (múltiple). Esta patología también requiere de formulaciones menos agresivas que las que se utilizan actualmente.
- Rabia: sería de interés el desarrollo de metodologías de sensibilidad y especificidad adecuadas (posiblemente moleculares) que permitan el diagnóstico de rabia en la saliva del perro precozmente, así como la implementación de la producción local de la vacuna acelular para administrar al hombre.

B) Otras patologías infecciosas y situaciones relacionadas, de relevancia en la Argentina

- Bacteriosis por bacterias resistentes y multirresistentes: poder tomar rápidas decisiones en relación al tratamiento antibiótico efectivo a ser administrado, es fundamental tanto para el paciente a título individual como desde el punto de vista de interrupción de la diseminación de microorganismos resistentes. El uso racional de los antibióticos y la vigilancia de la emergencia de mecanismos de resistencia, deberían estimularse. El desarrollo de técnicas multi-multiplex que permitan evaluar sucesivamente, desde lo general a lo particular, genes de resistencia en los organismos relevantes sería muy útil tanto con fines de diagnóstico como para estudios de epidemiología molecular. Esto último permitiría tener actualizado el mapa de circulación de microorganismos resistentes.
- Brucelosis: teniendo en cuenta que esta zoonosis es una enfermedad que en el hombre se produce por ingesta de derivados (leche o carne) de animales infectados, y que por la exposición al ingreso de la bacteria por otras vías diferentes de la digestiva (cutánea o aerosoles) el trabajador que está en contacto con el ganado es el más expuesto, la interrupción de la infección por control de la misma en el ganado, determinará la interrupción de la enfermedad en el hombre. La forma más eficiente de lograrlo es el desarrollo de vacunas veterinarias efectivas, por lo que estimular investigaciones en esta dirección es perentorio.
- Hepatitis por virus de hepatitis E: por el déficit de conocimientos sobre incidencia de esta virosis y de los genotipos circulantes, en primer lugar se deberían desarrollar técnicas para llevar a cabo estudios epidemiológicos moleculares que permitan dimensionar la incidencia de la infección en diversas áreas del país, así como su genotipificación. Esto nos será de utilidad para determinar acciones en el momento que se disponga de la vacuna específica, que está en fase II/III.
- Toxoplasmosis: si bien no es una enfermedad desatendida, por la gravedad de las lesiones que puede provocar la infección congénita, es de sumo interés poder contar

con metodologías diagnósticas con adecuada sensibilidad y especificidad que permitan determinar sin lugar a duda la infección aguda de la embarazada para definir la oportunidad del tratamiento. Trabajar sobre nuevas formulaciones de drogas o mejorar las ya existentes para el tratamiento de estas pacientes, es también prioritario.

4.2. Patologías de segunda prioridad

En este punto se incluyen cuatro enfermedades consideradas desatendidas por la OMS, una agregada a este grupo por la OPS y cuatro no desatendidas pero relevantes para el país.

A) Enfermedades desatendidas (OMS)

- Cisticercosis: es una parasitosis de baja frecuencia en el país. Sería importante conocer su real incidencia realizando estudios epidemiológicos. En los países endémicos la neurocisticercosis puede ser causa de cuadros epilépticos, de hipertensión endocraneana, etc. Un test diagnóstico de alta especificidad y sensibilidad para su detección es relevante.
- Dengue: en el país las medidas de control implementadas están funcionando adecuadamente, y son estas medidas las que deben sostenerse en el tiempo. Sin embargo, el desarrollo de vacunas que protejan contra los 4 serotipos es un objetivo loable.
- Fasciolosis: zoonosis que cuyo real peso, tanto sanitario como económico, no se conoce. Sería necesario realizar estudios epidemiológicos con métodos precisos de diagnóstico, especialmente aplicando técnicas moleculares. Esta parasitosis seguramente está causando pérdidas económicas considerables.
- Lepra: el mejoramiento o desarrollo de nuevos test diagnósticos, que puedan realizarse en zona endémica en laboratorios de baja complejidad, debe alentarse. El diagnóstico temprano de esta patología le da al infectado la mejor posibilidad de ser tratado exitosamente.

B) Otras patologías infecciosas desatendidas incorporadas por la OPS, de relevancia en la Argentina

- Sífilis: si bien tiene un tratamiento que hasta el momento resulta absolutamente eficiente, debería contarse con un test sensible, específico y sencillo, que permitiera el diagnóstico, en cualquier laboratorio de baja complejidad. Esta condición, facilitaría el diagnóstico temprano de la infección y prevendría la infección neonatal (por tratamiento de la madre) o permitiría una mejor evolución de la enfermedad del niño si se infectó intraútero.

C) Otras patologías infecciosas de relevancia en la Argentina

- Leptospirosis: el desarrollo y validación de pruebas moleculares que permitan el diagnóstico temprano de la enfermedad, asegura el momento óptimo para el tratamiento exitoso de esta patología. Pasada la primera semana de aparición de esta patología este tratamiento es poco útil y el paciente tiene alto riesgo de presentar complicaciones graves, como por ej. insuficiencia renal, con la problemática de salud que esto implica para el paciente y el aumento de los costos para la salud pública.
- Micobacteriosis atípicas: en este caso, como en los de bacterias resistentes-multirresistentes que es mencionan anteriormente, el desarrollo de técnicas múltiplex

que permitan el reconocimiento de las especies y de los genes de resistencia, es importante para no realizar tratamientos empíricos. Teniendo en cuenta las consideraciones anteriores, sería de interés diseñar técnicas que faciliten y permitan un diagnóstico rápido, así como caracterizar los genes de resistencia (o algún marcador relacionado), para que el tratamiento no presente demoras.

- Paludismo: Esta parasitosis en la Argentina no tiene alta prevalencia. Además, hasta el momento la especie que la causa es *P. vivax*, cuya evolución es relativamente benigna y responde bien al tratamiento aunque recientemente se han reportado algunos casos de resistencia a la cloroquina. Sin embargo, durante el periodo de estado el paciente se siente abatido (desarrolla fiebre con picos de 40°C) y esto, además de su significado desde la salud individual, tiene costos tanto por tratamiento como por pérdida de días de trabajo. Si bien su mejor control es el control del vector, contar con un test diagnóstico sencillo y rápido, que evite el factor operador dependiente, sería un paso interesante para no realizar tratamientos empíricos.
- Triquinosis: esta es una zoonosis que ocasiona pérdidas económicas significativas. El tratamiento es exitoso si se realiza precozmente ya que sobre los quistes no tiene efecto. Un test de diagnóstico sensible, específico y sencillo, que permita detectar precozmente la infección humana, y estudiar a los animales en gran escala, sería un desarrollo tecnológico importante.

5. Capacidades de Investigación y Desarrollo en el país

5.1. Capacidades de I+D en el sector público

La investigación biomédica en la Argentina exhibe una historia extensa y rica coronada por tres Premios Nobel (Bernardo A. Houssay en 1947, Luis F. Leloir en 1970, y César Milstein en 1984) cuyo resultado es una escuela de reconocimiento mundial. De acuerdo con lo últimos datos disponibles (año 2009) la Argentina cuenta con 7.138 científicos y 1.552 becarios dedicados a la investigación en Ciencias Médicas. Por su parte, los proyectos en ejecución orientados a las Ciencias Médicas durante ese año eran 3.064 (13,5% del total de proyectos). Con respecto a las publicaciones científicas, los registros argentinos en el Science Citation Index (SCI) indican que en 2009 se publicaron 27.369 trabajos relacionados con Ciencias de la Vida y 1.793 con la Medicina Clínica, lo que representa un 41% de todas las publicaciones de origen nacional registradas en el SCI.²

Las instituciones de I+D más destacadas dedicadas a las ciencias biomédicas se listan a continuación:³

Institución	Campos disciplinarios
Centro de Investigaciones en Bioquímica Clínica e Inmunología (CIBICI) - CONICET y UN de Córdoba	Bioquímica - Inmunología - Biología celular y molecular - Microbiología - Endocrinología
Centro de Investigaciones en Química Biológica de Córdoba (CIQUIBIC) -	Bioquímica y biología celular y molecular - Microbiología

² Indicadores de Ciencia y Tecnología. Argentina 2009. Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva. En: http://www.mincyt.gov.ar/multimedia/archivo/archivos/MIN_Indicadores2009_web.pdf

³ Boletín Estadístico Tecnológico N° 4: Biotecnología. Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva.

CONICET y UN de Córdoba	
Fundación Instituto Luis F. Leloir	Biología estructural, molecular y celular - Genética - Neurobiología - Bioquímica - Inmunología - Biología del desarrollo - Terapia molecular y celular – Virología
Instituto de Biotecnología y Biología Molecular (IBBM) - CONICET y UN de La Plata	Bioinformática - Genética y biología molecular de virus
Instituto de Biología Molecular y Celular de Rosario (IBR) - CONICET y UN de Rosario	Bioquímica - Biología del desarrollo – Biología estructural - Genética molecular - Bioinformática
Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME) - CONICET	Inmunología - Bioquímica neuroendócrina
Instituto de Estudios de la Inmunidad Humoral (IDEHU) - CONICET y UBA	Inmunología - Biología Celular
Instituto de Investigaciones Médicas (IDIM) - CONICET	Genética - Bioquímica - Biología celular y molecular
Instituto de Fisiología, Biología Molecular y Neurociencias (IFIBYNE) - CONICET y UBA	Neurociencias - Fisiología - Biología molecular
Instituto de Investigaciones Biotecnológicas - Instituto Tecnológico de Chascomús (IIB-INTECH) - CONICET y UN San Martín	Bioquímica - Biología celular y molecular - Genética molecular - Microbiología - Inmunología - Genómica y bioinformática
Instituto de Medicina y Biología Experimental de Cuyo (IMBECU)	Bioquímica y biología celular y molecular - Microbiología - Neurobiología molecular
Instituto de Investigaciones en Ingeniería Genética y Biología Molecular (INGEBI) - CONICET y UBA	Ingeniería genética - Biología molecular - Biología celular - Microbiología - Virología – Inmunología
Instituto de Investigaciones Bioquímicas de La Plata (INIBIOLP) - CONICET y UN de La Plata	Bioquímica - Metabolismo de lípidos
Instituto Superior de Investigaciones Biológicas (INSIBIO) - CONICET	Bioquímica y biología celular y molecular - Biología del desarrollo – Neurobiología
Instituto de Química y Fisicoquímica Biológica (IQUIFIB) - CONICET	Neurobiología - Bioquímica - Biología celular, molecular y estructural – Inmunología

Estos institutos y centros están en condiciones de realizar importantes aportes en materia de investigación y desarrollo experimental.

En el terreno más específico de las enfermedades infectocontagiosas, debe destacarse la Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS), la cual está organizada en torno a una serie de centros de I+D entre los cuales se encuentran el Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas (INEI), el Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas "Dr. Julio I. Maiztegui" (INEVH), el Instituto Nacional de Epidemiología (INE), el Centro Nacional de Diagnóstico e Investigación en Endemo-Epidemias, y el Instituto Nacional de Parasitología "Dr. Mario Fatała Chaben".

En fecha reciente fue creado el Instituto Nacional de Medicina Tropical (INMeT), institución dependiente del Ministerio de Salud de la Nación. Su responsabilidad comprende la planificación y el desarrollo de estrategias de prevención, diagnóstico, tratamiento y control de las enfermedades tropicales en la Argentina.

Actualmente, con apoyo financiero del MINCyT, funcionan en el país cuatro Plataformas Tecnológicas dedicadas a Nanobiomateriales, Genómica, Células Madre, y Bioinformática. Asimismo, se han aprobado las Plataformas de Desarrollo Racional de Fármacos, Ensayos Preclínicos, y Proteómica y Biología Estructural. Se trata de unidades de apoyo a la investigación, equipadas con la última tecnología y dotadas de personal altamente especializado. Tienen por objeto ofrecer servicios científicos de apoyo a la investigación y al desarrollo tecnológico, tanto a instituciones académicas como a la industria.

5.2. Instituciones regulatorias

El organismo encargado de la protección de la salud humana, asegurando la calidad de los productos de su competencia: medicamentos, alimentos, productos médicos, reactivos de diagnóstico, cosméticos, suplementos dietarios y productos de uso doméstico, es la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT).

Específicamente dentro de este organismo, el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME) tiene como misión la fiscalización y control de los medicamentos de origen nacional o importado. También ejerce las actividades de fiscalización de los establecimientos que realizan actividades de elaboración, importación y en algunos casos de distribución de dichos productos.

Son objetivos de la ANMAT los siguientes:

- Autorizar y registrar la elaboración y comercialización de especialidades medicinales, productos para diagnóstico y cosméticos, así como su actualización y modificaciones.
- Fiscalizar los establecimientos dedicados a la elaboración, importación, fraccionamiento y/o comercialización de los productos mencionados, además de establecer las normativas y especificaciones técnicas que deben reunir.
- Controlar la composición, calidad, eficacia e inocuidad de los productos citados. Autorizar, registrar, controlar y fiscalizar la calidad y sanidad de los alimentos, incluyendo los suplementos dietarios, así como los materiales en contacto con los alimentos. Todo ello en coordinación con las jurisdicciones sanitarias federales y las delegaciones del INAL.
- Participar en la elaboración y actualización de normas. Autorizar, registrar, controlar y fiscalizar la calidad y sanidad de los productos de uso doméstico, así como también los materiales en contacto con los mismos.
- Autorizar dispositivos de uso médico, materiales y equipos de uso en medicina humana.
- Formular y aplicar normas que aseguren la calidad de los procesos de producción, importación y depósito de los dispositivos de uso médico.
- Vigilar los efectos indeseables, falta de eficacia y calidad de los productos de su incumbencia, mediante el desarrollo de redes de información que reúnen las notificaciones que realizan profesionales, instituciones y usuarios, a través de los Sistemas Nacionales de Farmacovigilancia, Tecnovigilancia y Vigilancia Alimentaria.

- Comunicar y difundir, a los profesionales y al público en general, la información que resulta relevante para la salud, mediante publicaciones periódicas y no periódicas. Promover que la investigación clínica de nuevos medicamentos en la Argentina sea efectuada en base a la “Buena Práctica para Estudios de Farmacología Clínica”, cumpliendo con normas éticas de alcance internacional y bajo un programa específico de inspección.
- Autorizar la publicidad de medicamentos de venta libre, suplementos dietarios y dispositivos de uso médico para facilitar y orientar a los consumidores.

5.3. Sector productor de bienes y servicios

La industria farmacéutica posee una dilatada trayectoria en el país. Sus características principales se detallan seguidamente.

El sector se caracteriza por ventas externas que se componen mayoritariamente de productos manufacturados, principalmente medicamentos terminados, mientras que adquieren mayor relevancia los farmoquímicos en el caso de las importaciones. Esto debido a que la industria argentina es fundamentalmente fabricante de productos manufacturados⁴

En el año 2010 se identificaron 465 empresas privadas en la Argentina dedicadas a la fabricación de productos farmacéuticos, químicos medicinales y botánicos (Rama 2423 de la CIU Rev. 3), según datos suministrados por el Observatorio de Empleo y Dinámica Empresarial del Ministerio de Trabajo, Empleo y Seguridad Social (MTEySS).

Si bien el total de firmas bajo esta actividad ha disminuido levemente desde el año 2008 debido a una reducción principalmente del número de microempresas, la cantidad de puestos de trabajo ha mantenido una tendencia creciente (excepto por una leve caída en 2009). El empleo registrado en el sector durante 2010 alcanzó los 37.148 puestos de trabajo, creciendo un 19% respecto al 2005.

En cuanto al tamaño de este grupo de firmas identificadas para el año 2010, el 17% puede ser caracterizado como empresas grandes -más de 100 empleados-, el 60% como PYME, y el resto como microempresas al tener menos de 5 empleados. Esta distribución según el tamaño de las firmas se ha mantenido relativamente estable en los últimos años.

Las firmas de origen nacional son la principal fuente de trabajo en el sector, siendo empleadoras del 73% de los puestos de trabajo registrados 2010. Cerca del 78% del empleo total es generado por firmas grandes.

Las firmas se encuentran agrupadas en las siguientes cámaras:

Cámara Argentina de Especialidades Medicinales (CAEMe). Constituida en 1925 agrupa a los laboratorios o empresas que, comprometidos a promover y concretar el reconocimiento de la propiedad intelectual, se dedican a la producción y elaboración de drogas, productos

⁴ Fuente: Boletín Estadístico Tecnológico N° 5: Sector Farmacéutico. Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva.

químicos, preparación de productos farmacéuticos empleados para la prevención, diagnóstico y/o tratamiento de una enfermedad o estado patológico, de uso y aplicación en la medicina humana, y su comercialización, exportación e importación.

Cámara Empresaria de Laboratorios Farmacéuticos (COOPERALA). Fundada en 1959 con el objetivo de coordinar el accionar de los asociados, aportar a la gestión de sus empresas, brindar asesoramiento y representar sus intereses ante los organismos nacionales e internacionales. Esta cámara concentra a laboratorios farmacéuticos de especialidades medicinales y de capitales argentinos.

Cámara Industrial de Laboratorios Farmacéuticos Argentinos (CILFA). Fundada en 1964 con el objeto de “defender, fomentar y prestigiar la industria y demás actividades afines a la elaboración de productos medicinales de fabricación nacional”. Esta cámara agrupa en la actualidad a 43 laboratorios farmacéuticos de mediano y gran tamaño.

Cámara Argentina de Productores de Medicamentos Genéricos y de Uso Hospitalario (CAPGEN). Agrupa a más de veinte laboratorios nacionales que elaboran especialidades medicinales en plantas radicadas en el país. Su principal objetivo es lograr un polo industrial farmacéutico de medicamentos genéricos nacional, capaz de cubrir la demanda del estado y del público, permitiendo de éste modo un acceso racional al medicamento con precios acordes a la realidad de nuestro país y a nuestra economía.

Cámara Argentina de Medicamentos de Venta Libre (CAPEMVeL). Integrada por empresas nacionales e internacionales que participan del mercado argentino de medicamentos de venta libre. Esta cámara es miembro de la WSMI (World Self-Medication Industry), organismo no gubernamental en relación oficial con la Organización Mundial de la Salud. Por otra parte, existe un conjunto de instituciones públicas dedicadas a la producción pública de medicamentos, cuestión que se instaló en la agenda del Estado Nacional como una de las prioridades a partir de la crisis del 2001.

En los últimos años, el Ministerio de Salud de la Nación ha decidido incluir y priorizar a los laboratorios públicos para las convocatorias y licitaciones destinadas a proveer medicamentos a los programas nacionales de salud. Este hecho potenció el interés de los mismos para ofertar sus productos e iniciar nuevas líneas de desarrollo.

Los laboratorios de producción pública constituyen una alternativa real para garantizar la provisión de medicamentos estratégicos (huérfanos o críticos), que la población necesita y demanda, y que los mercados desatienden. Los mismos serán un instrumento del Estado Nacional para responder a la demanda comunitaria ya sea oficiando como proveedores de esos bienes o bien enviando señales reguladoras al mercado.

6. Bibliografía

Temas Generales

- Eliminación de las enfermedades desatendidas y otras infecciones relacionadas con la pobreza. ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD / ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD 49.o CONSEJO DIRECTIVO - 61.a SESIÓN DEL COMITÉ REGIONAL.

Washington, D.C., EUA, del 28 de septiembre al 2 de octubre del 2009 RESOLUCIÓN CD49.R19.

- First WHO report on neglected tropical diseases: working to overcome the global impact of neglected tropical diseases. 12 Oct. 2010 | Geneva.

- Manual de normas y procedimientos de Vigilancia y Control de Enfermedades de Notificación Obligatoria. Revisión nacional 2007. REPUBLICA ARGENTINA. <http://www.snvs.msal.gov.ar/descargas/Manual%20de%20Normas%20y%20Procedimientos%202007.pdf>

- Boletín Epidemiológico Anual. Edición 2010. Ministerio de Salud, Presidencia de la Nación. The Center for Food Security and Public Health. IOWA State University. 2012, <http://www.cfsph.iastate.edu/DiseaseInfo/disease.php?name=brucella-abortus&lang=en>

Temas Específicos

- Resistencia a los antimicrobianos (RAM). Nota descriptiva N°194 . Marzo de 2012 . OMS. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/es/index.html>

- Multidrug-Resistant Tuberculosis in an Adult with Cystic Fibrosis. Manika K, Giouleka P, Zarogoulidis K, Kioumis I. *Respiration*. 2012 Aug 3. [Epub ahead of print]

- Brucellosis in humans and animals. Produced by the World Health Organization in collaboration with the Food and Agriculture Organization of the United Nations and World Organisation for Animal Health. Principal author: M.J. Corbel. 2006. <http://www.who.int/csr/resources/publications/Brucellosis.pdf>

- Actualización de la norma y procedimientos para la vigilancia y control, y tutorial para la notificación a través del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS) C2 Y SIVILA de: BRUCELOSIS. Ministerio de Salud de la Nación. Argentina. Mayo de 2012. http://www.msal.gov.ar/images/stories/epidemiologia/vigilancia/sivila/brucelosis_tutorial_normativa_para_la_notificacion_a_traves_del_snvs_2012.pdf

- Nueva vacuna contra la brucelosis. *Premio en Inmunología "Dr. Ricardo Margni" 2005.* Juliana Cassataro, Karina A. Pasquevich, Silvia Estein, Astrid Zwerling, Carlos A. Fossati, Fernando A. Goldbaum, Guillermo H. Giambartolomei, *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2006; 40 (1): 83-8.

- An oral vaccine based on U-Omp19 induces protection against B. abortus mucosal challenge by inducing an adaptive IL-17 immune response in mice. Pasquevich KA, Ibañez AE, Coria LM, García Samartino C, Estein SM, Zwerdlin A, Barrionuevo P, Oliveira FS, Seither C, Warzecha H, Oliveira SC, Giambartolomei GH, Cassataro J. *PLoS One*. 2011 Jan 14;6(1):e16203.

- Clinical Presentations and Diagnosis of Brucellosis. Kilic AU, Metan G, Alp E. *Recent Pat. Antiinfect. Drug Discov*. 2012 Aug 3. [Epub ahead of print]

- La enfermedad de Chagas (tripanosomiasis americana). OMS. Nota descriptiva N°340. Agosto de 2012. www.who.int/entity/mediacentre/factsheets/fs340/es/index.html

- Enfermedades infecciosas | Chagas. GUIA PARA EL EQUIPO DE SALUD Nro. 7, Agosto/2010.

- <http://msal.gov.ar/htm/site/pdf/epidemiologia/guia-medica-equipos-Chagas.pdf>
- Síntesis de la Guía de Diagnóstico y Tratamiento de Pacientes con ENFERMEDAD DE CHAGAS. Programa Nacional de Chagas. <http://www.msal.gov.ar/>
 - Consenso de Enfermedad de Chagas-Mazza. SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA, Rev. Argent. Cardiol. 2011; 79: 544-564.
 - Modulated dissolution rate from the inclusion complex of antichagasic benzimidazole and cyclodextrin using hydrophilic polymer. Sá-Barreto LC, Gustmann PC, Garcia FS, Maximiano FP, Novack KM, Cunha-Filho MS. *Pharm. Dev. Technol.* 2011 Dec 27. [Epub ahead of print]
 - Neurosistecercosis: actualización en diagnóstico y tratamiento. O.H. del Brutto. *Neurología*, 2005, 20 (8): 412-418 (Revisión).
 - Epilepsia tardía - Cisticercosis. Elida Nilda Figueroa, Carlos Remondegui, César Salum. Cuad. Fac. Humanid. Cienc. Soc., Univ. Nac. Jujuy n.22 San Salvador de Jujuy, mayo, 2004. http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S1668-81042004000100018&script=sci_arttext.
 - Confirmation and follow-up of neurocysticercosis by real-time PCR in cerebrospinal fluid samples of patients living in France. Yera H, Dupont D, Houze S, Ben M'rad M, Pilleux E, Sulahian A, Gatey C, Gay Andrieu F, Dupouy-Camet J. *J. Clin. Microbiol.* 2011 Dec;49(12):4338-40. Epub 2011 Oct 5.
 - Immunogenicity and safety of recombinant tetravalent dengue vaccine (CYD-TDV) in individuals aged 2-45 y: Phase II randomized controlled trial in Singapore. Sin Leo Y, Wilder-Smith A, Archuleta S, Shek L, Chong CY, Nam Leong H, Yong Low C, Oh ML, Bouckennooghe A, Crevat D, Wartel A. *Hum Vaccin Immunother.* 2012 Sep 1;8(9). [Epub ahead of print]
 - Immunogenicity and safety of tetravalent dengue vaccine in 2-11 year-olds previously vaccinated against yellow fever: Randomized, controlled, phase II study in Piura, Peru. Lanata CF, Andrade T, Gil AI, Terrones C, Valladolid O, Zambrano B, Saville M, Crevat D. *Vaccine.* 2012 Sep 7;30(41):5935-41. Epub 2012 Jul 31.
 - Global strategy for dengue prevention and control-2012–2020, WHO. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75303/1/9789241504034_eng.pdf
 - Evaluation of FAS2-ELISA for the serological detection of *Fasciola hepatica* infection in humans. Jose R. Espinoza, Vicente Maco, Luis Marcos, Sandra Saez, Victor Neyra, Angelica Terashima, Frine Samalvides, Eduardo Gotuzzo, Elizabeth Chavarry, Maria Cecilia Human, M. Dolores Bagues, M. Adela Valero, and Santiago Mas-Coma. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 76(5), 2007, pp. 977–982.
 - Human fascioliasis in Argentina: retrospective overview, critical analysis and baseline for future research. Roberto Mera y Sierra, Veronica H Agramunt, Pablo Cuervo and Santiago Mas-Coma. *Parasites & Vectors* 2011, 4:104. <http://www.parasitesandvectors.com/content/4/1/104>
 - Diagnóstico e investigación epidemiológica de las enfermedades transmitidas por alimentos módulo 3. <http://publicaciones.ops.org.ar/publicaciones/publicacionesvirtuales/libroETAs/modulo3/modulo3f.ht>.
 - The molecular epidemiology of hepatitis E virus infection. Review. Michael A. Purdy*, Yury E. Khudyakov. *Virus Research* 161 (2011) 31-39.
 - Identification of the first strain of swine hepatitis E virus in South America and prevalence of anti-HEV antibodies in swine in Argentina. Munné MS, Vladimirovsky S, Otegui L, Castro R, Brajterman L, Soto S, Guarnera E, Molina V, Monfellano M, Schlauder GG, González JE. *J. Med. Virol.* 2006 Dec;78(12):1579-83.

- Simple and rapid detection of swine hepatitis E virus by reverse transcription loop-mediated isothermal amplification. Zhang LQ, Zhao FR, Liu ZG, Kong WL, Wang H, Ouyang Y, Liang HB, Zhang CY, Qi HT, Huang CL, Guo SH, Zhang GH. Arch. Virol. 2012 Aug 2. [Epub ahead of print].
- Chronic Hepatitis E in Heart Transplant Recipients. Pischke S, Stiefel P, Franz B, Bremer B, Suneetha PV, Heim A, Ganzenmueller T, Schlue J, Horn-Wichmann R, Raupach R, Darnedde M, Scheibner Y, Taubert R, Haverich A, Manns MP, Wedemeyer H, Bara CL. Am J. Transplant. 2012 Jul 23. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04200.x. [Epub ahead of print]
- Normas técnicas y manual de procedimientos para el control de la hidatidosis. <http://www.msal.gov.ar/images/stories/epidemiologia/pdf/NormasHidatidosis.pdf>
- Enfermedades infecciosas. Hidatidosis. Diagnóstico de Hidatidosis. GUIA PARA EL EQUIPO DE SALUD. 11 - Marzo/2012. <http://www.msal.gov.ar/images/stories/epidemiologia/pdf/guia-medica-hidatidosis.pdf>
- Hidatidosis, Mapa Educativo Nacional. <http://www.mapaeducativo.edu.ar/Atlas/Hidatidosis>.
- Development of a new PCR protocol for the detection of species and genotypes (strains) of *Echinococcus* in formalin-fixed, paraffin-embedded tissues. Schneider R, Gollackner B, Edel B, Schmid K, Wrba F, Tucek G, Walochnik J, Auer H. Int. J. Parasitol. 2008 Jul;38(8-9):1065-71. Epub 2007 Dec 4.
- Encuentro sobre vigilancia, prevención y control de leishmaniasis visceral (LV) en el Cono Sur de Sudamérica. ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD / ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. *Foz do Iguazú, Brasil, 23 de septiembre de 2009.*
- Enfermedades infecciosas, leishmaniasis visceral .Diagnóstico de Leishmaniasis Visceral. GUIA PARA EL EQUIPO DE SALUD. <http://www.msal.gov.ar/images/stories/epidemiologia/pdf/guia-leish.pdf>
- Visceral Leishmaniasis - Rapid Diagnostics Test Performance, Diagnostics Evaluation Series N.4. TDR, WHO.
- Transmisión de la Leishmaniasis tegumentaria en la Argentina. Oscar D. Salomón, Pablo W. Orellano, María G. Quintana, Sandra Pérez, Sergio Sosa Estani, Soraya Acardi, Mario Lamfri. MEDICINA (Buenos Aires) 2006; 66: 211-219.
- **Leishmania infantum** and human visceral leishmaniasis, Argentina [letter]. Alejandra Barrio, Cecilia M. Parodi, Fabricio Locatelli, María C. Mora, Miguel A. Basombrío, Masataka Korenaga, Yoshihisa Hashiguchi, María F. García Bustos, Alberto Gentile, and Jorge D. Marco. Emerg Infect Dis [serial on the Internet]. Vol. 18, Nro. 2, 2012 <http://dx.doi.org/10.3201/eid1802.110924>.
- 13a. Campaña nacional de educación y prevención para la lepra, 2011. www.sad.org.ar/lepra/
- Lepra en la infancia. Desafío diagnóstico. AE Táquez, CA Cerón, MA Chaparro, AM Sales, JA Nery, A Miranda y O Lupi. Rev. argent. dermatol. vol.92 no.4 Ciudad Autónoma de Buenos Aires oct./dic. 2011.
- Clinical characteristics and risk factors of human leptospirosis in Argentina (1999-2005). Vanasco NB, Schmeling MF, Lottersberger J, Costa F, Ko AI, Tarabla HD. Acta Trop. 2008 Sep;107(3):255-8. Epub 2008 Jul 12.
- Efficacy of serum samples stored on filter paper for the detection of antibody to *Leptospira* spp. by microagglutination test (MAT). Blanco RM, Romero EC. J. Immunol. Methods. 2012 Sep 1. [Epub ahead of print].

- Leptospirosis diagnosis by immunocapture polymerase chain reaction: a new tool for early diagnosis and epidemiologic surveillance. Balassiano IT, Vital-Brazil JM, Pereira MM. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2012 Sep;74(1):11-5. Epub 2012 Jul 7.
 - Mass blood survey for malaria: pooling and realtime PCR combined with expert microscopy in north-west Thailand. **Malaria Journal** 2012, **11**:288 doi:10.1186/1475-2875-11-288. Published: 21 August 2012.
 - Informe de la situación del Paludismo en las Américas, OPS, 2008, Argentina, pp53-61.
- Direct blood PCR in combination with Nucleic Acid Lateral Flow Immuno-Assay for the detection of Plasmodium species in malaria endemic settings. Mens PF, de Bes HM, Sondo P, Laochan N, Keereecharoen L, van Amerongen A, Flint J, Sak JR, Proux S, Tinto H, Schallig HD. *J. Clin. Microbiol.* 2012 Aug 22. [Epub ahead of print]
 - Rapid Diagnostic Tests for Malaria Diagnosis in the Peruvian Amazon: Impact of pfrp2 Gene Deletions and Cross-Reactions. Maltha J, Gamboa D, Bendezu J, Sanchez L, Cnops L, Gillet P, Jacobs J. *PLoS One.* 2012;7(8):e43094. Epub 2012 Aug 28.
 - Infección protésica mamaria por *Mycobacterium fortuitum* en una paciente con lupus eritematoso sistémico. Diego Lizaso, Mercedes García, Ana Aguirre y Amadeo Esposto. *Rev. Chil. Infect.* 2011; 28 (5): 474-478.
- Infección cutánea por *Mycobacterium chelonae* Liliana Olivares, Mercedes Fandiño, Patricia Fernández Pardal, María Eugenia Pérez Cortiñas y Esteban Maronna. (*Dermatol. Argent.*, 2011, 17(6): 446-450).
- PCR detection of co-infection with *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium* in AIDS patients with meningitis. Sharma K, Sharma A, Modi M, Singh G, Kaur H, Varma S, Sharma M. *J. Med. Microbiol.* 2012 Aug 30. [Epub ahead of print]
- Eliminación de la rabia humana transmitida por perros en América Latina: análisis de la situación, Organización Panamericana de la Salud. Área de Prevención y Control de Enfermedades. Unidad de Salud Pública Veterinaria. Washington, D.C: OPS. año 2004.
- Manual de normas y procedimientos para la vigilancia, prevención y control de la rabia. República Argentina, 2007.
<http://www.msal.gov.ar/images/stories/epidemiologia/pdf/manual-rabia.pdf>.
- Manual de Normas y Procedimientos para la vigilancia, prevención y control de rabia. OPS / Ministerio Salud de la Nación.
<http://publicaciones.ops.org.ar/publicaciones/publicaciones%20virtuales/cdmanualRabia/>
- Consenso de Enfermedades Perinatales. Sífilis congénita. Sociedad Argentina de Pediatría.
http://www.sap.org.ar/infecciones_perinatales_bacterianas.php
- Guía de Prevención y Tratamiento de las Infecciones Congénitas y Perinatales. Sífilis pp. 9-23. UNICEF/ Ministerio de Salud de la Nación, Noviembre de 2010.
<http://www.msal.gov.ar/promin/archivos/pdf/Guia-de-Infecciones.pdf>
- Eficacia de la ivermectina en el tratamiento de la estrongiloidosis en población infantil. Raimundo Fabián Galarda, An. R. Acad. Med. Comunitat Valenciana, 10.
<http://www.ramcv.com/Anales/2009/IV.%20SESIONES%20CIENT%3%8DFICAS09/Dr.%20Fabi%3%A1n.pdf>
- *Strongyloides stercoralis*: there but not seen. Montes M, Sawhney C, Barros N. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2010 Oct;23(5):500-4.

- Screening, prevention, and treatment for hyperinfection syndrome and disseminated infections caused by *Strongyloides stercoralis*. Mejia R, Nutman TB. Curr. Opin. Infect. Dis. 2012 Aug;25(4):458-63.
- *Strongyloides stercoralis* hyperinfection in a post-renal transplant patient. Issa H, Aljama MA, Al-Salem AH. Clin. Exp. Gastroenterol. 2011;4:269-71. Epub 2011 Nov 30.
- Consenso argentino de toxoplasmosis congénita. Ricardo Durlach, Federico Kaufer, Liliana Carral, Cristina Freuler, Mariana Ceriotto, Marcelo Rodríguez, Héctor Freilij, Jaime Altcheh, Liliana Vázquez, Rosana Corazza, María Dalla Fontana, Héctor Arienti, Edgardo Sturba, Silvia González Ayala, Emilio Cecchini, Cristina Salomón, Mónica Nadal, Néstor Gutiérrez, Eduardo Guarnera. Medicina (B. Aires) v.68 n.1 ene/feb. 2008.
- Estudio multicéntrico para la prevención de la toxoplasmosis prenatal en Buenos Aires. Liliana Carral, Federico Kaufer, Ricardo Durlach, Cristina Freuler, Patricia Olejnik, Mónica Nadal, Rosana Corazza, Marcela Pari, Liliana García, Sofía Córdoba, Mónica Rodríguez, Mariana Ceriotto, Gabriela García. Medicina (Buenos Aires) 2008; 68: 417-422.
- Guía de Prevención y Tratamiento de las Infecciones Congénitas y Perinatales. Toxoplasmosis pp. 65-72, UNICEF/ Ministerio de Salud de la Nación, Noviembre de 2010. <http://www.msal.gov.ar/promin/archivos/pdf/Guia-de-Infecciones.pdf>
- A review on human toxoplasmosis. Saadatnia G, Golkar M. Scand J. Infect. Dis. 2012 Jul 25. [Epub ahead of print]
- Determining Toxoplasma high-risk autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients by systematic pre-transplant PCR screening of stem cell originated buffy coat. Caner A, Dönmez A, Döşkaya M, Değirmenci A, Tombuloğlu M, Cağırğan S, Guy E, Francis J, Soyer NA, Gürüz Y. Parasitol. Int. 2012 Dec;61(4):565-71. Epub 2012 May 17.
- Toxocariasis: Clinical Aspects, Epidemiology, Medical Ecology, and Molecular Aspects. Dickson Despommier. Clin. Microbiol. Rev. 2003 April; 16(2): 265–272.
- Advances in molecular identification, taxonomy, genetic variation and diagnosis of *Toxocara spp.* Chen J, Zhou DH, Nisbet AJ, Xu MJ, Huang SY, Li MW, Wang CR, Zhu XQ. Infect. Genet. Evol. 2012 Oct;12(7):1344-8. Epub 2012 Apr 28.
- An evaluation of the dot-ELISA procedure as a diagnostic test in an area with a high prevalence of human *Toxocara canis* infection. Bojanich MV, Marino GL, López MÁ, Alonso JM. Mem. Inst. Oswaldo Cruz. 2012 Mar; 107(2):194-7.
- Serología para triquinosis en dadores de sangre en área no endémica de la Argentina. Mariana S. Barlasina, Carolina Pedevilla, Paula Kade, Susana N. Costantino, Maria R. Taus, Stella M. Venturiello. MEDICINA (Buenos Aires) 2009; 69: 297-301.
- Trichinellosis, general information. Centers for Disease Control and Prevention. www.cdc.gov/parasites/trichinellosis/
- Differential detection of *Trichinella papuae*, *T. spiralis* and *T. pseudospiralis* by real-time fluorescence resonance energy transfer PCR and melting curve analysis. Tantrawatpan C, Intapan PM, Thanchomnang T, Lulitanond V, Boonmars T, Wu Z, Morakote N, Maleewong W. Vet Parasitol. 2012 Apr 30;185(2-4):210-5. Epub 2011 Oct 8.
- Glycan microarray profiling of parasite infection sera identifies the LDNF glycan as a potential antigen for serodiagnosis of trichinellosis. Aranzamendi C, Tefsen B, Jansen M, Chiumiento L, Bruschi F, Kortbeek T, Smith DF, Cummings RD, Pinelli E, Van Die I. Exp Parasitol. 2011 Nov; 129(3): 221-6. Epub 2011 Aug 24.