

Enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes: información actualizada

Dra. María Hortal*

Resumen

A fines del siglo XX, una gran diversidad de factores contribuyeron a la aparición de enfermedades infecciosas emergentes, con importante impacto en la salud pública. Estas enfermedades, en general, se caracterizan por ser de reciente aparición, provocar una inusual incidencia en una población o área geográfica, o reaparecer luego de haber cesado su actividad por largo tiempo⁽¹⁾.

Algunas enfermedades emergentes, como VIH/SIDA, persisten por años, en tanto que otras, luego de su aparición, duran períodos limitados.

Múltiples factores, además del agente infeccioso, intervienen en el complejo proceso que determina la emergencia de enfermedades infecciosas. Constantemente, miles de microorganismos potencialmente patógenos se diseminan en nuevas áreas geográficas, pero solo unos pocos llegan a sobrevivir y causar enfermedades, favorecidos por condicionantes socioeconómicas, ambientales y ecológicas.

Este fenómeno mundial requiere una vigilancia epidemiológica constante, con una infraestructura nacional y regional que asegure una alerta temprana frente a la emergencia o reemergencia de esas enfermedades.

Palabras clave: ENFERMEDADES TRANSMISIBLES EMERGENTES
FACTORES DE RIESGO
FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS
VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA

Key words: COMMUNICABLE DISEASES EMERGING
RISK FACTORS
EPIDEMIOLOGICAL FACTORS
EPIDEMIOLOGICAL SURVEILLANCE

* Miembro (H), Academia Nacional de Medicina, Prof. Investigador Programa de Desarrollo de Ciencias Básicas (PEDECIBA). Universidad de la República. Montevideo, Uruguay
Correspondencia: Dra. María Hortal. Hidalgos 532, Ap. 601, CP 11300. Montevideo, Uruguay
Recibido: 6/1/16
Aprobado: 16/2/16

Generalidades

A fines del siglo XX, una gran diversidad de factores contribuyeron a la emergencia de enfermedades infecciosas con importante impacto en la salud pública. Estas enfermedades, en general, se caracterizan por ser de reciente aparición, provocar una inusual incidencia en una población o área geográfica, o reaparecer luego de haber cesado su actividad por largo tiempo⁽¹⁾.

Han transcurrido 20 años (1995-2015) desde que el Centro de Control de Enfermedades Comunicables (CDC) de Estados Unidos ejerce una estricta vigilancia de enfermedades infecciosas poco frecuentes. Fue en esa oportunidad cuando inició una publicación (Emerging Infectious Diseases) en la cual se comunicaba la aparición de agentes desconocidos, su impacto en distintas poblaciones, o nuevas áreas geográficas. Estas enfermedades no son un problema de hoy, ni privativo de la especie humana, sino que han ocurrido en todos los tiempos, afectando a otras especies, inclusive a representantes del reino vegetal⁽²⁾.

Bacterias, parásitos, virus, priones y hongos constituyen un vastísimo e imprevisible mundo microbiano. Los grupos humanos y su entorno también son diversos, y en las últimas décadas han variado drásticamente, posibilitando nuevas y diferentes interrelaciones. Esta visión epidemiológica de las enfermedades emergentes se complementa con estudios moleculares que demuestran la influencia, en muchos agentes, de intercambios genéticos que afectan, particularmente, la evolución de los genes de virulencia o de resistencia a los antimicrobianos^(3,4).

El avance de las enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes se vincula con un inagotable reservorio microbiano sobre el que influyen factores ecológicos y sociales de repercusión mundial⁽⁵⁾.

La amplitud y complejidad del tema y su persistencia en el tiempo obliga a optar por mencionar únicamente algunos de los ejemplos más notorios y detenerse en los recientes.

Luego del tiempo transcurrido desde nuestra publicación en la Revista Médica de Uruguay (1998), corresponde comunicar lo que está ocurriendo con estas enfermedades en la actualidad⁽⁶⁾.

Persistencia de enfermedades emergentes

Algunas de las enfermedades infecciosas emergentes fueron calificadas como tales hace décadas, pero el cambiante comportamiento epidemiológico de sus agentes etiológicos les confiere una relevancia que las distingue y justifica que se mantenga esa denominación.

El virus ébola, identificado en 1977, recién a fines de la primera década del siglo XXI, tuvo una creciente acti-

vidad en algunos países de África Central y Occidental con una letalidad muy superior a 50%, lo que representa una terrible amenaza para la salud mundial⁽⁷⁾.

El virus de la inmunodeficiencia humana adquirida (VIH), reconocido posteriormente (1983), en un corto plazo adquirió carácter epidémico alcanzando a la población de la mayoría de los países⁽⁸⁾.

La muy temida y esperada pandemia gripal por el virus de influenza aviar adaptada al hombre (H5N1), no llegó, pero en el 2009 surgió una pandemia por una variante del virus influenza A humano, subtipo H1N1. Durante esa pandemia, los planes de contingencia realizados para enfrentar la influenza aviar resultaron de gran ayuda para enfrentar la nueva situación⁽⁹⁾.

Hace varias décadas, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) había implementado en el continente un programa de erradicación del mosquito transmisor de la fiebre amarilla. Esa campaña, que también consiguió la desaparición del dengue en las Américas, se discontinuó en 1970. Sin embargo, el transporte intercontinental de mercaderías y los viajeros favorecieron la paulatina reintroducción del vector y del virus del dengue, lo que en la actualidad representa un gravísimo problema sanitario, ya que se estima que existen 2,5 billones de personas expuestas al riesgo de la infección⁽⁵⁾.

El virus hanta, responsable de un síndrome pulmonar, se describió por primera vez en Estados Unidos en el año 1993 y luego predominó también en el área andina de los lagos del sur de Argentina y Chile (1995). Los casos en humanos mantienen una baja endemia en varios países de la región, dependiendo de la densidad de población de las especies de ratones que los albergan⁽¹⁰⁾.

Agentes ancestrales como *Escherichia coli* también protagonizan enfermedades emergentes. La biología molecular reveló la presencia de genes que codifican toxinas, entre ellas, la enterohemorrágica, de especial agresividad. Son grupos de bacterias, dentro de la especie, que presentan perfiles electroforéticos característicos, correspondientes a clones predominantes, que además de la mayor virulencia se pueden diferenciar por otras cualidades tales como resistencia a antibióticos, mayor capacidad de diseminación o de supervivencia^(3,11). *Streptococcus pyogenes*, grupo A, es otro ejemplo con similares condicionantes biológicas⁽¹²⁾.

También la resistencia a la meticilina de *Staphylococcus aureus* ocurre en un grupo de cepas, dentro de la especie, portadoras de un gen (mec-A) que codifica una PBP supernumeraria que impide la acción del antibiótico. Estas cepas causaron estragos en población hospitalaria, y en la comunidad produjeron, en individuos previamente sanos, infecciones de diferente entidad, desde banales a muy graves, y algunas fatales⁽¹³⁾. Más recientemente, la diseminación de *Clostridium difficile* en po-

blación hospitalaria creó serios problemas por sus toxinas y dificultad de terapia antibiótica⁽¹⁴⁾.

Los ejemplos precedentes documentan problemas relacionados con etiologías únicas, en tanto que la resistencia a los antibióticos es un fenómeno más global y de trascendencia clínica mundial. Enfermedades infecciosas cuyos agentes etiológicos eran normalmente controlados por antibióticos, al adquirir resistencia se comportaron como una patología distinta que los convierte en problemas emergentes.

Muy temprano, bacterias patógenas frecuentes mostraron resistencia a la penicilina. En las décadas de 1940 y 1950 aparecieron *S aureus* resistentes a betalactámicos, y en 1967 se aisló la primera cepa de *S pneumoniae* resistente a la penicilina⁽¹⁵⁾. La resistencia a los antimicrobianos fue incrementándose abarcando distintos agentes infecciosos e involucrando a la mayoría de los antibióticos. Ya en 1995, la Organización Mundial de la Salud (OMS) había organizado una red internacional (WHONET) para conocer las tendencias de la resistencia de los principales agentes bacterianos, y exhortar a los países a un uso prudente de los antibióticos. A la fecha no se ha logrado racionalizar el uso y evitar el abuso de los antibióticos, lo que mantiene la presión selectiva que contribuye al aumento progresivo de la resistencia en distintas especies de bacterias⁽¹⁶⁾.

En Estados Unidos el incremento anual de los costos directos de la asistencia de pacientes con infecciones por bacterias resistentes se ha estimado en 35 billones de dólares. A pesar de recurrir a onerosas antibioterapias, el costo en vidas humanas continúa en ascenso, lo que justifica la decisión gubernamental de asignar recursos extraordinarios para prevenir infecciones y así evitar las dificultades terapéuticas creadas por la resistencia⁽¹⁷⁾. Las metas prioritarias son el control de infecciones por enterobacterias, productoras de carbapenemasas, *Staphylococcus aureus* meticilino resistentes, salmonellas, pseudomonas y *S pneumoniae* multirresistentes.

Un informe reciente de OMS, basado en datos de 114 países, considera que la resistencia a los antimicrobianos, y a los antibióticos en particular, constituye “una grave amenaza para la salud pública en todo el mundo”⁽¹⁸⁾.

En respuesta a ese informe, a fines del 2014, la OPS realizó en Buenos Aires una reunión con representantes de todos los países de la región, en la que se pactaron acciones conjuntas de médicos y veterinarios con el fin de regular y supervisar el empleo de los antibióticos.

Nuevas enfermedades emergentes

Ante lo vasto de las publicaciones dedicadas al tema, optamos por considerar únicamente la información registrada en los siete números del Emerging Infectious Diseases del año 2015.

En ese período se publicaron más de 125 trabajos que describen brotes de enfermedades emergentes de diferente trascendencia. El mayor porcentaje correspondió a los virus que infectan al hombre o a animales.

Aunque continuaron publicaciones sobre el virus ébola y su impacto, fue llamativa la reaparición en las Américas del virus chikungunya (familia Togavirus), luego de casi 200 años de ausencia. Reapareció en el año 2013 en el Caribe, y en menos de dos años se le identificó en la mayoría de los países de las Américas. Transmitido por mosquitos (*Aedes aegypti* y *A. albopictus*) su endemia se mantiene en un ciclo urbano. A semejanza del dengue (familia Flaviviridae), produce un exantema febril, al que se agrega un muy importante componente artrítico⁽¹⁹⁾.

Las publicaciones de diferentes etiologías en animales son apenas una muestra del inmensurable reservorio zoonótico que rodea al ser humano. En general se conserva la especificidad de especie de los agentes infecciosos, pero condiciones externas o genéticas pueden facilitar “el salto de especie” con adaptación al hombre y transmisión interhumana, tal como se teme que suceda con la influenza aviar.

En el último año se han registrado reiterados brotes de influenza A en aves y otros animales por los subtipos H1N1, H3N2, H5N1, H5N8, H7N9, H10N8. Por este motivo, la OMS mantiene una permanente alerta sanitaria y expertos en el tema están ensayando vacunas para el control de diferentes subtipos⁽²⁰⁾.

Es de destacar el reciente aislamiento en cerdos y vacunos de un nuevo virus influenza, denominado influenza D. Tanto los virus recuperados en Estados Unidos como en Francia estarían emparentados con influenza C, pues también tienen un genoma con siete fragmentos, a diferencia de los ocho de los virus influenza A y B⁽²¹⁾.

En el 2014, en 42 estados de Estados Unidos y en muchos países se registraron brotes de infecciones respiratorias severas, que predominaban en niños asmáticos, y eran causadas por el enterovirus D68⁽²²⁾.

Años atrás (2003), el síndrome respiratorio agudo severo (SARS), inicialmente de etiología desconocida, causó una epidemia en China que luego fue transmitida por un viajero a Vietnam, y de ahí se extendió a diversos países de Europa, Norte América y Australia. En muestras de pacientes se aisló un coronavirus de origen animal⁽²³⁾. En el 2012 se comunicó la instalación de otro síndrome respiratorio causado por un nuevo coronavirus del Este Medio (MERS-CoV). Este patógeno emergente se asocia a neumonías con importante insuficiencia respiratoria. Se trata de una probable zoonosis originada en Arabia Saudita, y luego difundida a otras regiones por transmisión interhumana. Se presume que el camello es un intermediario de la infección cuyo reservorio aún no se ha identificado⁽²⁴⁾.

Continúa creciendo el número de infecciones respiratorias virales, vinculado, en parte, a mejores recursos de diagnóstico etiológico que están abriendo panoramas epidemiológicos inéditos⁽²⁵⁾. También la ocurrencia de coinfecciones virales o asociaciones de virus con bacterias, frecuentemente inadvertidas, explicarían evoluciones clínicas más severas^(26,27). En el corto plazo una nueva visión epidemiológica superará el clásico perfil de los virus respiratorios (influenza A y B, RSV, parainfluenza, adenovirus y metapneumovirus) y de los virus entéricos (rotavirus y norovirus).

Factores contribuyentes

Múltiples factores, además del agente infeccioso, intervienen en el complejo proceso que determina la emergencia de enfermedades infecciosas⁽²⁸⁾. Constantemente, miles de microorganismos potencialmente patógenos se diseminan en nuevas áreas geográficas, pero solo unos pocos llegan a sobrevivir y causar enfermedades, favorecidos por condicionantes socioeconómicas, ambientales y ecológicas.

Al aumento de la población mundial, al predominio de la urbanización, a la movilidad de las poblaciones y a los viajes con intercambio de personas o mercaderías entre diferentes áreas geográficas se suman cambios de hábitos y conductas del ser humano⁽²⁹⁾.

Cambios climáticos, con inundaciones o sequías, y temperaturas extremas interfieren con la producción de alimentos. Son situaciones que repercuten en la economía y en la calidad de vida de las poblaciones, de los niños en particular, porque la desnutrición los hace más vulnerables a las infecciones.

Tienen fundamental importancia los reservorios animales (60,3%), que son origen de enfermedades emergentes favorecidas por conductas humanas y factores ambientales. También tiene relevancia sanitaria la aparición o proliferación de vectores implicados en la transmisión de algunas enfermedades⁽²⁾.

Todos son procesos complejos que involucran a diferentes condicionantes, solos o combinados. Un interminable listado podría ilustrar la diversidad de elementos que participan en la emergencia de las enfermedades infecciosas y la carga que estas representan para la salud y la economía de las poblaciones.

Cuando el SARS surgió en China, los viajes internacionales actuaron como “amplificadores” de la enfermedad que era causada por un virus de fácil transmisión interhumana. También los viajes y los cambios en las conductas humanas (educación, hábitos sexuales, consumos de drogas) contribuyeron a la rápida distribución de las infecciones por VIH, y esta patología, a su vez, facilitó la reemergencia de enfermedades como la tuberculosis⁽²⁹⁾.

Las epidemias anuales de influenza y de otros virus respiratorios, en general, se relacionan con las bajas temperaturas del invierno, que favorecen la transmisión de microbios en lugares cerrados. Este determinante no es imprescindible, ya que la estacionalidad no cuenta en los países tropicales.

El auge de la agricultura se acompañó de un aumento de poblaciones de roedores, reservorio de virus de fiebres hemorrágicas, creando un serio riesgo para la salud de los trabajadores rurales.

En los países tropicales las lluvias frecuentes contribuyen al aumento selectivo de diferentes especies de mosquitos, con mayor prevalencia de malaria, fiebre amarilla y dengue.

Fallas en las barreras sanitarias son muchas veces responsables de la emergencia o reemergencia de enfermedades infecciosas.

Actualmente (junio, 2015) en California surgió una epidemia de sarampión debido a que en algunas áreas había baja cobertura de la vacuna, pues numerosas familias no vacunaban a sus hijos por motivos religiosos.

La ocurrencia de cisticercosis se relaciona con condiciones sanitarias o con hábitos alimentarios. Es excepcional en el humano, en países donde existe correcta eliminación de excretas, y en el islam, donde la población no consume carne de cerdo, a pesar de que las condiciones sanitarias distan de ser óptimas.

Se ha intentado relatar algunos ejemplos de la emergencia de enfermedades relacionados con la participación de los factores más obvios, pero es conveniente recordar que cada uno de estos eventos, aunque afectados por similares factores, son procesos dinámicos que se insertan en diferentes realidades.

Enfermedades emergentes y reemergentes en Uruguay

La eficiencia de la sanidad de fronteras, acciones preventivas y una vigilancia permanente ha logrado que Uruguay se distinga en la región por no haber tenido en 1993-1994 casos de cólera autóctonos, ni hasta la fecha de realizado este artículo (2015), un caso de dengue adquirido en el país.

Sin embargo, llegó a Uruguay la pandemia gripal del 2009, y se registra la persistencia de infecciones por VIH, hantavirus, así como clones bacterianos con genes que codifican toxinas o resistencia a los antibióticos. También la tuberculosis reemergió en adultos y niños. Para muchos pediatras jóvenes es una patología desconocida, que los enfrenta, por primera vez, a neumonías y osteomielitis tuberculosas⁽³⁰⁾.

A pesar de los altos niveles de cobertura del Esquema Nacional de Inmunizaciones, recientemente se registró en el país la reemergencia de *Bordetella pertussis*,

ocasionando hospitalizaciones y decesos de lactantes con tos convulsa⁽³¹⁾.

El país tiene diversas fuentes potenciales de zoonosis, las cuales por su repercusión sanitaria son enfermedades de denuncia obligatoria en el Ministerio de Salud Pública (MSP).

En una reunión conjunta de las Academias de Medicina y de Veterinaria de Argentina y Uruguay se alertó sobre la existencia, en el norte de nuestro país, de una especie de murciélagos portadores del virus rábico, por ahora solo responsables de transmisión del virus a ganado vacuno. Por lo tanto, en algunas áreas existe el riesgo de infección en caninos y en humanos⁽³⁴⁾.

El cese de la vacunación obligatoria de terneras contra *Brucella abortus* (cepa 19) posibilitó la paulatina reemergencia de la infección, que fue extendiéndose a muchos rodeos de todo el país. A la fecha son relativamente pocos los casos humanos denunciados en el MSP, pero es crucial la intensificación del control efectuado por el Servicio de Sanidad Animal para asegurar la producción pecuaria y prevenir nuevos casos en humanos⁽³⁵⁾.

Varias especies de roedores albergan el hanta virus, motivo por el cual esporádicamente se registran casos del síndrome pulmonar por esa etiología. Investigaciones serológicas han permitido reconocer las especies de roedores implicadas en la transmisión del virus y su distribución nacional⁽³⁶⁾.

Por otra parte, un estudio serológico cooperativo internacional demostró que en la zona portuaria de Montevideo existían roedores reactivos frente a otros virus del género Hanta, vinculados con las fiebres hemorrágicas⁽³⁷⁾.

Recientemente en el departamento de Salto emergió un reservorio canino desconocido hasta la fecha. La muerte de dos perros por leishmaniasis demostraron la existencia de esa infección en una considerable cantidad de canes, cuya prevalencia todavía no ha sido comunicada. Más recientemente aún, en una reunión conjunta de las Academias Nacionales de Medicina y Veterinaria se señaló el hallazgo de algunos ejemplares del flebótomo vector (*Lutzomyia longipalpis*). Se destacó además que dentro del género *Leishmania*, *L. infantum* predomina en el Mediterráneo y en Latino América, siendo responsable de enfermedad visceral especialmente en niños.

Comentarios finales

Los datos seleccionados permiten señalar los desafíos que la epidemiología de las enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes plantean a la clínica y a la salud pública, a la vez de analizar algunos de los fenómenos biológicos que las caracterizan.

En vista de estas evidencias surge el imperativo de instrumentar una vigilancia adecuada y crear una infraestructura nacional y regional de alerta temprana que descarte la posibilidad de que un agente de gran virulencia y facilidad de transmisión pueda, en el futuro, afectar a gran parte de la población mundial⁽³⁸⁾. También para abordar los escenarios del futuro será imprescindible actualizarse constantemente, aunando esfuerzos multidisciplinarios, con cooperación de ciencias básicas, investigaciones clínicas y epidemiológicas⁽³⁹⁾.

Abstract

In the late 20th century, several different factors contributed to the appearance of emerging infectious diseases that had a great impact on public health. In general, these diseases are characterized by appearing for the first time, they rapidly increase in incidence in certain populations or geographical area, or they have been known for some time although they have disappeared for a long time.

A few infectious diseases like HIV/AIDS have persisted for several years, while others, after appearing, last limited periods of time.

Multiple factors, apart from the infectious agent, take part in the complex process that results in the emergence of an infectious disease. Thousands of potentially pathogenic microorganisms are constantly disseminated in new geographical areas, although just a few manage to survive and cause diseases, favored by social, economic, environment and ecologic factors.

This global phenomenon requires continuous epidemiological surveillance, with a national and regional infrastructure that enables an early alert upon these diseases that emerge or re-emerge.

Resumo

No final do século XX, muitos fatores diferentes contribuíram para o surgimento de doenças infecciosas emergentes, com importante impacto sobre a saúde pública. De maneira geral, estas doenças se caracterizam por haver surgido recentemente, provocar uma incidência pouco comum em uma população ou área geográfica, ou reaparecer depois de haver cessado sua atividade por um tempo prolongado (1).

Algumas doenças emergentes, como VIH/SIDA, persistem por anos, enquanto outras têm uma duração limitada.

Além do agente infeccioso, muitos outros fatores intervêm no complexo processo que determina o surgimento de doenças infecciosas. Constantemente, milhares de micro-organismos potencialmente patógenos se disseminam em novas áreas geográficas, mas somente poucos são capazes de sobreviver e causar doenças, fa-

vorecidos por condicionantes socioeconômicos, ambientais e ecológicos.

Este fenômeno mundial requer uma vigilância epidemiológica constante, com una infraestrutura nacional e regional que garanta um alerta precoce frente à emergência ou reemergência de essas doenças.

Bibliografía

1. **Morse SS.** Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* 1995; 1(1):7-15.
2. **Jones KE, Patel NG, Levy MA, Storeygard A, Balk D, Gittleman JL, et al.** Global trends in emerging infectious diseases. *Nature* 2007; 451(7181):990-3.
3. **Musser JM.** Molecular population genetic analysis of emerged bacterial pathogens: selected insights. *Emerg Infect Dis* 1996; 2(1):1-17.
4. **Ewald PW.** Guarding against the most dangerous emerging pathogens: insights from evolutionary biology. *Emerg Infect Dis* 1996; 2(4):245-56.
5. **Rocarniello VR.** Emerging infectious diseases. *J Clin Invest* 2004; 113(6):796-8.
6. **Weissenbacher M, Salvatella R, Hortal M.** El desafío de las enfermedades emergentes y reemergentes. *Rev Med Urug* 1998; 14(1):34-48.
7. **Hortal M, Medina Presentado JC.** Virus Ebola: una emergencia mundial. *An Facultad Med (Univ Repúb Urug)* 2014; 1(2):84-90.
8. **Joint United Nations Programme on HIV/AIDS.** The Gap Report. Ginebra: UNAIDS, 2014. Disponible en: http://www.unaids.org/sites/default/files/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2014/UNAIDS_Gap_report_en.pdf. [Consulta: 31 agosto 2015].
9. **Uruguay. Ministerio de Salud Pública.** Plan Nacional de Contingencia para una Pandemia de Influenza. Montevideo: MSP, 2006.
10. **Riquelme R, Rioseco ML, Bastidas L, Truncado D, Riquelme M, Loyola H, et al.** Hantavirus pulmonary syndrome, Southern Chile, 1995-2012. *Emerg Infect Dis* 2015; 21(4):6-14.
11. **Beutin L.** Emerging enterohaemorrhagic *Escherichia coli*, causes and effects of the rise of a human pathogen. *J Vet Med Infect Dis Vet Public Health* 2006; 53(7):299-305.
12. **Sumby P, Porcella SF, Madrigal AG, Barbian KD, Virtanova K, Ricklefs SM, et al.** Evolutionary origin and emergence of a highly successful clone of serotype M1 group *A* *Streptococcus* involved multiple horizontal gene transfer events. *J Infect Dis* 2005; 192(5):771-82.
13. **Boyce JM.** Are the epidemiology and microbiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* changing? *JAMA* 1998; 279(8):623-4.
14. **Loo VG, Poirier L, Miller MA, Oughton M, Libman MD, Michaud S, et al.** A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med* 2005; 353(23):2442-9.
15. **Hansman D, Bullen MM.** A resistant pneumococcus. *Lancet* 1967; 2:264-7.
16. **Organización Mundial de la Salud.** Reunión del Grupo Consultivo Estratégico y Técnico de la OMS sobre resistencia a los antibióticos: resumen de su orientación y recomendaciones. Ginebra: OMS, 2014. Disponible en: http://www.who.int/drugresistance/stag_amr_report_to_dg_april_2014-es.pdf. [Consulta: 31 agosto 2015].
17. **United States. The White House. Office of the Press Secretary.** Executive order: Combating Antibiotic-Resistant Bacteria. September 18, 2014. Washington, DC: Office of the Press Secretary, 2014. Disponible en: <https://www.whitehouse.gov/the-press-office/2014/09/18/executive-order-combating-antibiotic-resistant-bacteria>. [Consulta: 31 agosto 2015].
18. **World Health Organization.** Antimicrobial resistance: global report on surveillance Ginebra: WHO; 2014. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf?ua=1. [Consulta: 31 agosto 2015].
19. **Halstead SB.** Reappearance of Chikungunya, formerly called dengue, in the Americas. *Emerg Infect Dis* 2015; 21(4):5-12.
20. **World Health Organization.** Antigenic and genetic characteristics of zoonotic influenza viruses and development of candidate vaccine viruses for pandemic preparedness. Geneva: WHO, 2014. Disponible en: http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/201402_h5h7h9h10_vaccinevirusupdate.pdf. [Consulta: 31 agosto 2015].
21. **Hause BM, Collin EA, Liu R, Huang B, Sheng Z, Lu W, et al.** Characterization of a novel influenza virus in cattle and swine: proposal for a new genus in the Orthomyxoviridae family. *IMBio* 2014; 5(2):e00031-14. Disponible en: <http://mbio.asm.org/content/5/2/e00031-14.full>. [Consulta: 31 agosto 2015].
22. **Midgley CM, Jackson MA, Selvarangan R, Turabelidze G, Obringer E, Johnson D, et al.** Severe respiratory illness associated with enterovirus D68 - Missouri and Illinois, 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014; 63(36):798-9. Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6336a4.htm>. [Consulta: 31 agosto 2015].
23. **World Health Organization.** Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003: based on data as of the 31 December 2003. Geneva: WHO, 2003. Disponible en: http://www.who.int/csr/sars/country/table2004_04_21/en/. [Consulta: 31 agosto 2015].
24. **Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA.** Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med* 2012; 367(19):1814-20.
25. **Zhao J, Ragupathy V, Liu J, Wang X, Vemula SV, El-Mubarak HS, et al.** Nanomicroarray and multiplex next-generation sequencing for simultaneous identification and characterization of influenza viruses. *Emerg Infect Dis* 2015; 21(3):400-8.

26. **Zhou H, Haber M, Ray S, Farley MM, Panozzo CA, Klugman KP.** Invasive pneumococcal pneumonia and respiratory virus co-infections. *Emerg Infect Dis* 2012; 18(2):294-7.
27. **O'Brien KL, Walters MI, Sellman J, Quinisk P, Regnery H, Schwartz B, et al.** Severe pneumococcal pneumonia in previously healthy children: the role of preceding influenza infection. *Clin Infect Dis* 2000; 30(5):784-9.
28. **Riverón Corteguera RL.** Enfermedades emergentes y reemergentes: un reto del siglo XXI. *Rev Cubana Pediatr* 2002; 74(1):7-22.
29. **Wilson ME.** Travel and the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* 1995; 1(2):39-46.
30. **Rodríguez-de Marco J, coord.** Teleconferencia Nacional 24 de mayo de 2012: situación de la TB en Uruguay, entre la eliminación y la re-emergencia. Montevideo: CHLA-EP, 2012. Disponible en: [http://www.msp.gub.uy/sites/default/files/archivos_adjuntos/TBC_2012%20\(1\).pdf](http://www.msp.gub.uy/sites/default/files/archivos_adjuntos/TBC_2012%20(1).pdf). [Consulta: 31 agosto 2015].
31. **González Arias M, Dall'Orso P, Cantirán E, Verón A, Quián J.** Tos convulsa: estudio clínico y de laboratorio de una enfermedad reemergente en lactantes pequeños y adolescentes. *Rev Med Urug* 2010; 26(3):154-60 .
32. **Farmer P.** Social inequalities and emerging infectious diseases. *Emerg Infect Dis* 1996; 2(4):259-69.
33. **Hortal M, Estevan M, Laurani H, Iraola I, Meny M; Paysandú/Salto Study Group.** Hospitalized children with pneumonia in Uruguay: pre and post introduction of 7 and 13-valent pneumococcal conjugated vaccines into the National Immunization Program. *Vaccine* 2012; 30(33):4934-8.
34. **Uruguay. Academia Nacional de Medicina. Academia Nacional de Veterinaria. Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires. Academia Nacional de Agronomía y Veterinaria de Argentina.** III Encuentro Rioplatense sobre conceptos de salud y zoonosis, la rabia. Montevideo, Uruguay 7 de noviembre 2014.
35. **Casas Olascoaga R.** Brucelosis bovina. *Veterinaria (Montev.)* 2008; 43(170):11-23.
36. **Delfraro A.** Hantavirus en Uruguay: identificación de reservorios naturales y caracterización molecular de genotipos circulantes. [Tesis de Doctorado, no publicada]. Montevideo: PEDECIBA; 2006.
37. **Weissenbacher MC, Cura E, Segura EL, Hortal M, Baek LJ, Chu YK, et al.** Serological evidence of human Hantavirus infection in Argentina, Bolivia and Uruguay. *Medicina (B Aires)* 1996; 56(1):17-22.
38. **Peluffo Berruti CA.** Superpoblación: ética ambiental y enfermedades emergentes. En: Durán H, Fernández Tresgüeres J, coords. Superpoblación: Encuentro con las Academias Nacionales de Medicina Ibero-Americanas, de Portugal y Reales Academias Españolas de Distritos (Madrid, 17-19 noviembre 1997). Madrid: Real Academia Nacional de Medicina, 1998:467-74.
39. **Salveraglio C.** Introducción. En: Organización Panamericana de la Salud. *Staphylococcus aureus* meticilino resistente: informe ateneo general. Montevideo: OPS, 2004.