

Nuevos enfoques en el tratamiento del asma

El asma se ha definido como la enfermedad del siglo XX industrializado, puesto que en los países desarrollados su incidencia se ha duplicado en las dos últimas décadas. Según William Busse, de la Universidad de Wisconsin en Madison, el asma y las alergias se han hecho representativas de la "modernización" de nuestra sociedad, pero todavía se desconocen los motivos. Se sabe desde hace varias décadas que los accesos de asma son provocados por alérgenos —cucarachas, heces de ácaros, polen, pelo de animales, etc.— y en los últimos años se han emprendido estudios para precisar los mecanismos de acción de esos alérgenos. Los resultados preliminares han suscitado un comentario de Vogel, precedido de una didáctica explicación de la cascada de reacciones desencadenada por los alérgenos.

En la cima de la cascada están los linfocitos T activados, que responden al estímulo alérgico mediante la liberación de citoquinas, sustancias que atraen a las células inflamatorias. De estas, los eosinófilos son los principales emisores de señales que, mediadas por la histamina y los leucotrienos, aumentan la permeabilidad de los vasos sanguíneos y tejidos pulmonares e inducen la contracción de la musculatura lisa de las vías aéreas.

Habitualmente, los tratamientos se han dirigido hacia el resultado final de la concatenación de reacciones y por ello se emplean los antiinflamatorios y broncodilatadores. Hoy en día los investigadores están tratando de encontrar blancos en el comienzo de la cascada inflamatoria, a fin de producir tratamientos que, en razón de su mayor especificidad, sean más eficaces y produzcan menos reacciones adversas. La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América ya ha aprobado dos fármacos cuyos blancos son los leucotrienos.

En ensayos anteriores con estos compuestos se había demostrado su notable eficacia en la mitad de los pacientes tratados, pero se desconocía la causa de la falta de respuesta en los demás. Como los leucotrienos actúan en etapas tardías de la cascada, otras investigaciones tienden a centrarse en su comienzo, es decir, en los linfocitos T en general y en uno de sus subgrupos en particular, el de células T_H2 . Se sabe que estas células generan señales inflamatorias normalmente dirigidas contra los invasores y que

estimulan la producción de anticuerpos IgE, que son característicos de una reacción de tipo alérgico. Una de las citoquinas T_H2 , la Il-5, contribuye a la activación de los eosinófilos, que son células inflamatorias responsables de la liberación de sustancias vasoactivas y, por ende, de las alteraciones funcionales propias del pulmón asmático. De ahí que se estén llevando a cabo experimentos en ratones para bloquear la acción de la citoquina Il-5, bien sea inactivando el gen que la codifica o administrando anticuerpos que prevengan su ligamiento a los eosinófilos. También se está explorando el uso terapéutico de anticuerpos bloqueadores de la región específica de la IgE que interactúa con el receptor del mastocito, para así prevenir la ulterior liberación de leucotrienos e histamina. Hasta ahora, ensayos preliminares en 40 asmáticos han aportado resultados muy alentadores y es inminente la publicación de los resultados obtenidos en estudios sobre la actividad protectora de ese tratamiento en casos de exposición natural a los mismos alérgenos.

Dada la actividad mutuamente supresora de los linfocitos T_H1 y T_H2 , otros investigadores están trabajando con un organismo inocuo del género *Mycobacterium* que, al igual que otras bacterias, es un fuerte inductor de células T_H1 . En particular se está evaluando si su inyección protege a voluntarios de los efectos del asma estacional. Concomitantemente, se ha inyectado en ratones un plásmido construido con fragmentos del ácido desoxirribonucleico (ADN) que codifica varias proteínas de alérgenos comunes y con fragmentos de ADN bacteriano, a fin de evaluar un tratamiento análogo al tradicional (administración repetida de pequeñas dosis de alérgenos) pero capaz de lograr una desensibilización permanente con solo dos o tres aplicaciones.

No obstante, el modelo T_H2 que fundamenta estos nuevos enfoques no explica el papel ejercido por los virus, a los que se atribuyen 80% de los accesos de asma graves. Para algunos investigadores, los virus no actúan de forma directa, sino que simplemente provocan una mayor susceptibilidad de los epitelios pulmonares; para otros, su actividad está vinculada con la activación de ciertos genes implicados en el inicio o la exacerbación de la cascada inflamatoria. Quizá estos mecanismos expliquen el fracaso del tratamiento con leucotrienos en algunos pacientes.

Como sugiere todo lo antedicho, el asma no es una enfermedad unicausal. Al igual que la neumonía o la leucemia, representa un conjunto de síntomas cuyas causas varían. Es de esperar que los estudios en curso permitan identificar diferentes grupos de pacientes y sobre esa base instituir tratamientos específicos para cada caso. (Vogel G. New clues to asthma therapies. *Science* 1997;276:1643-1646).

Naturaleza de la asociación entre citomegalovirus y VIH

En los últimos 18 meses, la investigación básica sobre el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se había centrado en las quimioquinas, tras haberse comprobado que el virus toma por asalto a los receptores celulares de esas moléculas, para así penetrar por la fuerza en las células blanco. Ahora, según comenta Balter a propósito de los resultados publicados por Alizon et al. del Instituto Cochin en París, el VIH parece penetrar en algunos tipos de células con la ayuda de una proteína (US28) producida por el citomegalovirus (CMV), que siempre ha sido sospechado como cofactor del sida. La proteína US28 se expresa en células infectadas por CMV experimentalmente. Ya antes se había comprobado que la proteína actúa como receptora de las mismas quimioquinas que se ligan al receptor de quimioquinas CCR5, al que se adhiere el VIH durante las fases tempranas de la infección.

Para determinar si la proteína US28 era cómplice del VIH, Alizon et al. insertaron el gen de la proteína en una línea celular humana de laboratorio que no era susceptible a la infección por VIH. Al exponer las células a la acción de varias cepas de VIH, se logró establecer que las células portadoras de proteína US28 habían sido fácilmente infectadas por las cepas virales que habitualmente ocupan el receptor CCR5, en tanto que ello no había ocurrido en el caso de las cepas que recurren a otro receptor, el CXCR4. Todavía se trata de resultados obtenidos en el laboratorio y se ignora si son proyectables a seres humanos infectados por VIH. No obstante, han reactivado un antiguo debate: ¿es el CMV un organismo oportunista que aprovecha la inmunosupresión causada por el VIH, o un verdadero "colaborador" en la destrucción del sistema inmunitario?

La información disponible al respecto es en cierto sentido contradictoria. Aunque numerosos estudios han mostrado que el CMV estimula la transcripción del genoma de VIH en algunas células, los estudios epidemiológicos tropiezan con una dificultad: más de 80% de la población en general y casi todos los hombres homosexuales positivos a VIH

han sido infectados por CMV, fenómeno que no permite evaluar la interacción con facilidad. No obstante, la baja prevalencia de infección por CMV en niños ha permitido establecer que en casos de infección simultánea por CMV y VIH, las tasas de mortalidad son mucho mayores que las observadas en casos de infección por VIH exclusivamente. Por otra parte, aunque se sabe que el CMV infecta el cerebro y la retina en enfermos de sida, hay pocas pruebas de coinfección de las células CD4, que son el blanco principal del VIH. De ahí que el CMV se detecte en menos de una de cada 100 células CD4 infectadas por VIH.

Es posible, sin embargo, que en algunos casos el CMV transfiera la proteína US28 a células habitualmente carentes, añadiendo así otro receptor para las quimioquinas del VIH y ampliando la variedad de células susceptibles a infección.

Independientemente de la importancia clínica que pudieran tener los resultados de Alizon et al., es indudable que estimularán investigaciones tendientes a establecer si el CMV es un verdadero oportunista que aprovecha el camino allanado por el VIH, o si ambos virus pueden actuar de forma simbiótica en su ataque contra el organismo huésped. (Balter M. Does a common virus give HIV a helping hand? *Science* 1997;276:1794).

Detección de *Chlamydia pneumoniae* en placas ateromatosas

El tabaquismo, la diabetes mellitus, la hipertensión y la hipercolesterolemia son factores de riesgo cardiovascular establecidos, aunque por sí solos no explican las variaciones temporales y geográficas de la prevalencia de enfermedad cardíaca coronaria. Recientemente, algunos datos clínicos y modelos experimentales han sugerido que infecciones crónicas por citomegalovirus, herpes simple y *Helicobacter pylori*, así como la sepsis dental, podrían ser factores contribuyentes en la patogenia de la aterosclerosis. Hoy en día hay pruebas que vinculan a *Chlamydia pneumoniae* con la enfermedad cardíaca coronaria. *C. pneumoniae*, causa común de infecciones del árbol respiratorio, es difícil de cultivar. En consecuencia, su diagnóstico se hace a menudo por detección de anticuerpos específicos observados en aproximadamente la mitad de la población mayor de 50 años. Ello indica que la infección es muchas veces subclínica y circunscrita y sugiere que la reinfección es común.

Según estudios efectuados en Finlandia en 1988, los títulos de anticuerpos contra *C. pneumoniae* son mayores en pacientes con infarto agudo del miocardio y enfermedad coronaria crónica. De ellos,

los que presentaban títulos elevados de IgA contra *C. pneumoniae* o bien inmunocomplejos que contenían el antígeno bacteriano tenían una doble probabilidad de sufrir un ataque cardíaco en los 6 meses posteriores. Ese estudio seroepidemiológico y otros efectuados más tarde fueron criticados por la forma en que se habían seleccionado los controles sanos y también porque los casos con títulos de anticuerpos elevados se atribuían a infección crónica.

La posterior aplicación de métodos inmunohistoquímicos y de la reacción en cadena de la polimerasa a muestras de tejidos ha provisto pruebas más directas. Una es la identificación de *C. pneumoniae* en los macrófagos situados en el núcleo de las placas ateromatosas y en las células musculares lisas, pero no en el tejido normal adyacente ni tampoco en las arterias de los controles. Otra es la detección de la bacteria en 71 de 90 muestras (79%) obtenidas de enfermos con diagnóstico de angina de pecho, pero solo en una de las 24 muestras (4%) obtenidas de pacientes sin aterosclerosis.

La penetración de *C. pneumoniae* en las placas de ateroma podría ocurrir por mediación de macrófagos que migran hacia la lesión después de fagocitar la bacteria, cuya presencia en ese caso sería solo accidental. También podría ser causa de la generación y perpetuación de cambios inflamatorios que contribuyen al desarrollo de la aterosclerosis, probablemente por un mecanismo similar al observado en el tracoma, en que la cicatrización ocular y la ceguera se producen muchos años después de la infección inicial, con infiltración de la conjuntiva por macrófagos y linfocitos. La infección por *C. pneumoniae* podría inducir una respuesta inmunitaria crónica mediada por citoquinas que contribuiría a un daño directo y crónico del endotelio o estimularía la síntesis de reactivos de fase aguda, como el fibrinógeno y la proteína C reactiva. La infección crónica también aumentaría la expresión de sustancias procoagulantes derivadas de monocitos (por ejemplo, el factor tisular) y con ello el riesgo de trombosis locales distantes.

Al igual que la úlcera péptica, que está relacionada con la infección por *H. pylori*, la aterosclerosis también podría ser un estado inflamatorio crónico de origen infeccioso y, por tanto, tratable. A ello apunta el hecho de que en casos con títulos elevados de *C. pneumoniae*, el tratamiento antibiótico específico reduce los marcadores de activación, lo que a su vez reduce la probabilidad de trastornos cardiovasculares.

Mucho resta por precisar en la relación entre *C. pneumoniae* y la enfermedad cardíaca coronaria. Para Gupta y Camm, los ensayos de erradicación en que se está tratando la infección con antibióticos

contra *Chlamydia* podrían ayudar a esclarecer el papel desempeñado por la bacteria en la patogenia de la enfermedad cardíaca coronaria. (Gupta S, Camm AJ. *Chlamydia pneumoniae* and coronary heart disease. *BMJ* 1997;314:1778-1779).

Conocimientos actuales sobre cardiopatía chagásica crónica

La patogenia de la cardiopatía chagásica crónica es compleja en virtud de la interacción de los factores implicados y justifica sobradamente la revisión del tema efectuada por Higuchi. La escasez de parásitos de *Trypanosoma cruzi* en el miocardio y la aparente falta de una relación entre su presencia y la de un infiltrado inflamatorio en el músculo cardíaco han dado pie a numerosas teorías en torno a la posibilidad de un origen autoinmunitario. Varios estudios han aportado datos que apoyan parcialmente este tipo de mecanismo, aunque el postulado de que la hipertrofia del miocardio y la dilatación ventricular podrían tener un origen neuronal, representado por la disminución de células ganglionares parasimpáticas y la consiguiente exacerbación de la acción simpática, imprimió un nuevo rumbo a las investigaciones. No obstante, aún se ignora el verdadero significado de la depleción neuronal en los ganglios cardíacos, que podría incluso obedecer al infiltrado inflamatorio, ya que desaparece con la administración de medicamentos antiinflamatorios. Más recientemente, el empleo de técnicas inmunohistoquímicas y de la reacción en cadena de la polimerasa ha revelado con mayor frecuencia la presencia de antígenos de *T. cruzi* en el miocardio y una asociación más patente entre ellos y la presencia de inflamación. La cardiopatía estaría entonces directamente relacionada con la presencia del parásito, aunque otros mecanismos adicionales serían también factores contribuyentes. Podría producirse, por ejemplo, una reacción cruzada, ya que ciertas secuencias de aminoácidos de *T. cruzi* son muy similares a las de aminoácidos de miosina, lo que explicaría tanto el tropismo del parásito por las fibras musculares como la reacción inmunitaria contra las mismas.

Se sabe que la infección por *T. cruzi*, al igual que otras parasitosis, induce alteraciones del sistema inmunitario del huésped destinadas a evadir los mecanismos de defensa durante la entrada del parásito a la célula, así como antes y después. Aumenta el número de células CD8+ en presencia de antígenos parasitarios y disminuye el de células CD4+. Ello refuerza la hipótesis de que los antígenos de *T. cruzi* desempeñan un papel fundamental en el desarrollo de miocarditis crónica y de que cierto grado de inmunosupresión ocurre en esta

fase de la enfermedad, permitiendo la supervivencia del parásito en el huésped.

Según Higuchi, las lesiones cardíacas en la fase crónica de la enfermedad de Chagas dependerían de una respuesta inmunitaria ineficaz e hiperérgica, con la consiguiente persistencia del parásito y de sus productos. De ser antigénicos, estos serían capaces de inducir una reacción cruzada entre las fibras del miocardio y *T. cruzi*. La reacción inflamatoria, probablemente recurrente y sujeta a exacerbaciones periódicas, provocaría el daño neuronal, las alteraciones de la microcirculación, la remodelación de la matriz extracelular y la consiguiente insuficiencia cardíaca. En caso de una respuesta inmunitaria más eficiente contra *T. cruzi*, la inflamación del miocardio es menor y, por consiguiente, también sería menor la frecuencia de complicaciones como fibrosis, trombosis y necrosis. (Higuchi ML. Chronic chagasic cardiopathy: the product of a turbulent host-parasite relationship. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1997;39:53-60).

Características de la diabetes en el Caribe

La historia de la diabetes en el Caribe reviste cierta complejidad, sobre todo por la ausencia en esa zona de pacientes con predisposición hereditaria a la enfermedad. De hecho, la identificación en Jamaica a comienzos de la segunda mitad de este siglo del tipo J de diabetes, entidad hasta entonces desconocida y más tarde reconocida internacionalmente por su vínculo con la desnutrición, dirigió la atención de la comunidad médica hacia un tipo de evolución clínica diferente de la observada tanto en la diabetes juvenil como en la del adulto. En el Caribe, la prevalencia de diabetes mellitus en las últimas cinco décadas ha sufrido un notable incremento que ha determinado el creciente impacto de la enfermedad sobre las comunidades caribeñas. Dicho aumento de la morbilidad no solo menoscaba la vida de los pacientes y de sus familiares, sino que consume los escasos recursos del sector de la salud. La diabetes ya es causa importante de mortalidad, quizá aun más de lo que se registra.

La diversidad étnica que existe en el Caribe contribuye a la complejidad de la enfermedad, ya que la prevalencia es mayor en personas de ascendencia india oriental que en las de origen africano. Por otra parte, datos recogidos en Trinidad y Tabago sugieren que la diabetes mellitus es relativamente poco común en personas de raza mezclada.

Los pocos estudios que se han efectuado sobre la frecuencia de diabetes en personas indígenas indican que la enfermedad es rara entre las que han permanecido en su hábitat natural. El reconocido

predominio de la enfermedad en las mujeres, probablemente resultado de la elevada frecuencia de diabetes mellitus tipo II, no se registra en el Caribe en pacientes de edad mediana y de origen indio oriental. Sin embargo, es motivo de inquietud que las tasas de mortalidad en esa subregión sean desproporcionadamente altas en el sexo femenino. (Hagley KE. Diabetes, ethnicity and gender in the Caribbean. *WI Med J* 1997;46[Suppl 1]:10).

Primeras pruebas genéticas de obesidad en humanos

Desde 1994, la extrema obesidad del ratón *ob/ob* había sido atribuida a mutaciones del gen codificador de la leptina, proteína específicamente secretada por el adipocito y que afecta al apetito y al gasto energético. Se cree que la leptina actúa primariamente sobre los ejes neuroendocrinos del hipotálamo. Después de ser tratados con leptina biosintética, los ratones *ob/ob* corrigen todas sus anormalidades fenotípicas; más aún, la administración de grandes cantidades de leptina a ratones normales y ratas lleva a una marcada reducción de los depósitos adiposos.

Pese a la indudable influencia de factores genéticos sobre la obesidad humana, aún no se había identificado la mutación genética responsable. De ahí la importancia de los resultados obtenidos por Montague et al. en dos niños emparentados, cuya extrema obesidad se debía a un déficit congénito de la producción de leptina. Los dos niños, Ob1 y Ob2, eran primos que formaban parte de una familia de origen paquistaní con marcados antecedentes de consanguinidad; ambos habían nacido con un peso normal, pero más tarde y desde edad temprana empezaron a sufrir de una obesidad grave e intratable. El estudio reveló que ambos niños tenían concentraciones séricas de leptina demasiado bajas, situación poco usual en pacientes obesos, ya que suele haber una relación directa entre las concentraciones de leptina y el grado de obesidad. También se detectó en ambos niños una mutación homocigótica caracterizada por la delección de un nucleótido de guanina en el codón 133 del gen codificador de la leptina.

Posteriormente se estudió el fenotipo de Ob1 y Ob2, a fin de determinar el grado de similitud entre los síndromes de déficit congénito de leptina de seres humanos y roedores. El fenotipo humano coincidió con el murino en algunos aspectos (obesidad grave, hiperfagia e hiperinsulinemia) y difirió en otros (ausencia de alteración lineal del crecimiento, de hipercolesterolemia y de hiperglucemia). Falta determinar si los rasgos no observados

en los humanos llegan a presentarse con el tiempo, o si su ausencia obedece a diferencias intrínsecas entre especies o a la retención de la bioactividad de la leptina residual en los dos niños hasta ahora estudiados.

Los autores concluyen que los resultados observados en Ob1 y Ob2 sugieren una influencia decisiva de la leptina sobre el balance energético en seres humanos prepúberes, si bien no excluyen sus posibles efectos sobre el inicio de la pubertad y el mantenimiento de la función gonadotrófica después de ella. Ahora que se dispone de una leptina humana recombinante para la investigación en humanos, se podrá comprobar si su administración corrige el déficit de leptina en los dos niños estudiados y si con ello se logra algún beneficio terapéutico. (Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997;387:903–908).

Potencial epidemiológico del diagnóstico molecular

Los progresivos avances de la genética molecular y biotecnología han posibilitado el advenimiento de la epidemiología molecular, nueva disciplina que con métodos propios puede detectar enfermedades en sus estadios preclínicos, cuantificar la exposición a determinado agente y su efecto biológico temprano e identificar la presencia de genes codificadores de susceptibilidad. Se sabe que el riesgo de enfermedad es función de características genéticas del huésped y del agente, si fuera infeccioso, y que también depende de la naturaleza e intensidad de la exposición a los factores ambientales.

A fin de ilustrar los alcances de la epidemiología molecular, Shpilberg et al. recurren a cuatro ejemplos, siendo el primero el estudio de la relación entre un carcinógeno y el huésped. Numerosos carcinógenos primarios o sus metabolitos ingresan a las células para ligar covalentemente el ácido desoxirribonucleico (ADN) o sus proteínas; entre ellos, un derivado del metabolismo del benzopireno se encuentra en concentraciones elevadas en cánceres de pulmón relacionados con el tabaquismo. En consecuencia, la definición con técnicas moleculares de la variación alélica de genes implicados en el metabolismo de ese carcinógeno podría arrojar luz sobre el riesgo individual de sufrir ese tipo de tumores. Así, fumadores de cigarrillos que portan alelos de esos genes presentan riesgos de sufrir cáncer de pulmón dos a tres veces mayores que los que carecen de ellos. Sin embargo, solo una minoría de los cánceres de pulmón se pueden atribuir

directamente a una variación genética específica en el huésped, lo que ha atemperado el entusiasmo por identificar genotipos susceptibles a los productos del metabolismo aquí citados. Pese a las complejidades de ese tipo de estudio —la superposición de sistemas enzimáticos, las dificultades de evaluar la interacción con exposiciones ambientales y la escasa identificación de la variación genotípica de las enzimas—, se espera poder llegar a clasificar a los individuos según sus genes de susceptibilidad, con miras a adoptar una estrategia preventiva mejor enfocada.

Otra área digna de investigación dentro de la epidemiología molecular es la interacción entre genotipo individual y la exposición a agentes terapéuticos, como suele presentarse en mujeres portadoras de una mutación en el gen codificador del factor V, en quienes se registra un mayor riesgo de trombosis venosa durante el embarazo o el consumo de anticonceptivos orales. Los estudios de este tipo no presentan las dificultades inherentes a las investigaciones sobre agentes ambientales, ya que las características de un medicamento determinado, el tiempo de exposición, las dosis y la población en riesgo son factores mucho mejor definidos.

El tercer ejemplo está dado por la diabetes mellitus insulino dependiente, enfermedad autoinmune que parece obedecer a exposiciones ambientales en individuos susceptibles. Las técnicas moleculares permiten evaluar con precisión los principales genes de susceptibilidad a ese tipo de diabetes y también caracterizar mejor las células implicadas en el proceso autoinmunitario. La aplicación de la tecnología molecular en estudios epidemiológicos efectuados en áreas donde se conoce la incidencia de diabetes provee la información necesaria para evaluar el riesgo de padecer la enfermedad en función de marcadores específicos de susceptibilidad. Finalmente, las técnicas de la epidemiología molecular permiten cuantificar la contribución de genes individuales al riesgo de sufrir enfermedades crónicas comunes con mucha más precisión que los métodos biométricos tradicionales. A ese respecto, se ha confirmado la presencia de una asociación entre variaciones del alelo 4 en el locus de la apolipoproteína E (genotipo ApoE4) y la elevación de las concentraciones plasmáticas de colesterol total y de lipoproteínas de baja densidad y, por ende, su vinculación con un mayor riesgo de enfermedad cardíaca coronaria. Independientemente, el genotipo ApoE4 también está relacionado con un aumento significativo del riesgo de enfermedad de Alzheimer.

En el pasado, las epidemias se definían principalmente por un único agente, usualmente infeccioso, por su breve período de incubación, y por la presencia de susceptibilidad diseminada. Actual-

mente, la epidemiología molecular puede ser útil para identificar epidemias poco usuales en virtud de sus características (largo período de incubación, múltiples etiologías, susceptibilidad heterogénea y variabilidad fisiopatológica). Según los autores, la identificación de epidemias de este tipo puede cambiar los métodos aplicados en la medicina preventiva y en la salud pública, ya que esquemas profilácticos costosos y riesgosos podrían circunscribirse a grupos de población relativamente pequeños, es decir, a los portadores de determinados genes de susceptibilidad. Sea cercana o no la fecha en que se pueda estimar la verdadera repercusión de la epidemiología molecular en la salud humana, es indudable que la asociación de los métodos epidemiológicos tradicionales con la biología molecular ya está asegurando una creciente expansión a esta nueva disciplina. (Shpilberg O, Dorman JS, Ferrell RE, Trucco M, Shahar A, Kuller LH. The next stage: molecular epidemiology. *J Clin Epidemiol* 1997;50:633-638).

Revisión crítica de las posibles causas de la reaparición de fiebre tifoidea en Chile, 1977-1990

Entre los brotes infecciosos epidémicos que, contra toda predicción, han reaparecido en estos últimos 20 años en el mundo, se cuenta la emergencia de fiebre tifoidea en Chile a fines de la década de 1970. Cabello y Springer se han abocado a analizar la historia de ese singular fenómeno epidémico de por lo menos 10 años de duración, que afectó principalmente a pobladores de la ciudad de Santiago, capital del país. Varios estudios basados en estadísticas aparentemente confiables habían sugerido como factores responsables del brote el incremento del número de portadores crónicos de *Salmonella typhi*, la falta de control microbiológico de los alimentos, y el consumo de verduras y hortalizas regadas con agua contaminada. Sin embargo, ni los datos epidemiológicos ni las investigaciones de campo llegaron a confirmar esas presunciones. Cabe, por tanto, considerar las interpretaciones alternativas que adelantan los autores del trabajo.

Destacan al respecto que el carácter súbito, masivo y urbano de la epidemia podría haber dependido de la mala calidad del agua de bebida y de la inadecuada eliminación de excretas. Los documentos de la época revelan que para entonces existían serios problemas con el suministro de agua potable. Más aún, factores económicos y sociales imperantes cuando comenzaba la epidemia determinaron que a 36% de la población urbana de Santiago (580 000 personas en total) se les cortara el servicio de agua corriente por falta de pago.

Es probable que las características temporales y espaciales de la epidemia, incluido su comienzo abrupto y urbano, y las documentadas deficiencias de la calidad del agua de bebida en Santiago, hayan estado relacionadas. Si así hubiera ocurrido, la epidemia de fiebre tifoidea en Chile se podría ubicar en un contexto similar al de algunos brotes por la misma causa documentados en el Canadá y los Estados Unidos durante 1920 y 1930. También es posible que la calidad del agua de bebida en Santiago se haya visto afectada por las intensas lluvias que cayeron cuando comenzaba la epidemia, ya que ese exceso de lluvia podría haber sobrecargado los sistemas de filtración y de tratamiento del agua, de por sí deficientes en aquella época.

El análisis crítico efectuado también puntualiza que la epidemia de fiebre tifoidea en Chile se desarrolló en un trasfondo de deterioro económico y social que, por su repercusión en el huésped (desnutrición, agotamiento, dieta inadecuada) y el ambiente (mala calidad del agua, falta de control microbiológico de alimentos, hacinamiento), puede haber potenciado la diseminación de *S. typhi* en la población y facilitado la epidemia de la enfermedad. (Cabello F, Springer AD. Fiebre tifoidea en Chile 1977-1990: una enfermedad emergente. *Rev Med Chile* 1997;125:474-482).

Consecuencias conductuales del tratamiento de la farmacodependencia en presidiarios

El tratamiento intracarcelario de presidiarios farmacodependientes, en combinación con un seguimiento después de su salida de la cárcel, reduce en 57% la probabilidad de un arresto posterior y en 37% la probabilidad de que vuelvan a consumir drogas. A esta conclusión llegaron los autores de un estudio de 18 meses de duración, efectuado en Delaware, Estados Unidos de América, en 448 presidiarios de ambos sexos y publicado hace poco en la *Journal of Drug Issues*. Para hacer el estudio se aplicó un modelo terapéutico comunitario en tres fases orientado hacia la reintegración social y la modificación de la conducta delictiva. La primera fase del tratamiento tuvo lugar dentro de la cárcel; la segunda durante la etapa de rehabilitación laboral y la tercera después de la liberación completa.

Según los resultados, al cabo de 18 meses de seguimiento 77% de los individuos sometidos a las tres fases del tratamiento no habían sido arrestados de nuevo y 47% no habían vuelto a consumir drogas. De los que solo recibieron tratamiento durante su rehabilitación laboral y después de salir de la

cárcel, 57% no habían sido arrestados y 31% no habían usado drogas. De los individuos que no fueron tratados, solo 46% seguían libres y 16% no habían usado drogas nuevamente. Estos datos son de suma importancia para los formuladores de políticas, los prisioneros y sus familias, y el público en general, puesto que demuestran que el tratamiento intracarcelario de presos drogadictos, seguido de un tratamiento inmediato de refuerzo

tras la puesta en libertad, redundan en una mayor seguridad para el público y aminora la carga de los servicios de salud. Los investigadores responsables del presente estudio observarán de nuevo a los individuos estudiados a los 42 y 54 meses de su salida de la cárcel. (National Institutes of Health. Later criminal behavior and drug use dramatically reduced by drug treatment beginning in prison. Comunicado de prensa, 18 de julio de 1997).

Curso Gorgas en Medicina Clínica Tropical

Fechas: 2 de febrero a 4 de abril de 1998
Lugar: Instituto de Medicina Tropical, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú
Tema: Adiestramiento en medicina tropical

El curso, apoyado por el Gorgas Memorial Institute de Birmingham, Alabama, Estados Unidos de América, consiste en un adiestramiento en que se observan las pautas curriculares de facultades de medicina estadounidenses, canadienses y peruanas y que se basa en la enseñanza práctica a la cabecera del enfermo en el medio tropical. Se orienta principalmente hacia el manejo directo del paciente, con exposiciones y discusiones complementarias. No abarca temas relacionados con las ciencias básicas ni se examinan resultados experimentales que aún no son proyectables al ámbito asistencial. Hay abundantes conferencias didácticas y ejercicios prácticos en el laboratorio.

El curso está limitado a 28 participantes, con 360 horas de participación activa (en inglés) y 160 horas de clases teóricas formales, además de recorridos diarios en una unidad de enfermedades tropicales de 36 camas o en una clínica ambulatoria. Habrá dos viajes de 4 días para realizar trabajo de campo en clínicas de los Andes y del Amazonas. Además, se asegura el acceso al Internet y a textos, transparencias y videos. El curso está dirigido a médicos, personal de enfermería y otros profesionales de la salud interesados en la medicina tropical y en los agentes patógenos emergentes. Se ofrecen becas para residentes o nativos de países en desarrollo y los interesados tienen hasta el 15 de octubre de 1997 para solicitarlas.

Información:

David O. Freedman, MD
The Gorgas Memorial Institute
University of Alabama at Birmingham
Birmingham, Alabama 35294-2170, USA
Teléfono: (800) UAB-MIST (EUA) ó (205) 934 2687 (otros países)
Fax: (205) 933 5671
Correo electrónico: gorgas@geomed.dorn.uab.edu
Internet: <http://medinfo.dom.uab.edu/Gorgas/Course.html>
(si desea acceso al curriculum completo, fotografías del local, expediente de los catedráticos y detalles logísticos)