



DIRECCIÓN NACIONAL DE EPIDEMIOLOGÍA
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA

Dirección Postal: Inst. "Pedro Kouri". Apartado Postal 601 Marianao 13. La Habana, Cuba
e-mail: ciipk@ipk.sld.cu

[ISSN- 2490626](#)

ACOGIDA A LA TARIFA DE IMPRESOS PERIÓDICOS INSCRIPTOS EN LA ADMI DE CORREOS No. 831 151 22 1

Índice

Emergencia en Cuba de especies de <i>aspergillus</i> resistente a antifúngicos.....	97
Pandemias - global: riesgo potencial elevado.....	100
Tablas:.....	103

EMERGENCIA EN CUBA DE ESPECIES DE *ASPERGILLUS* RESISTENTE A ANTIFÚNGICOS.

Autores: Javier L. San Juan Galán, Carlos M. Fernández Andreu, Gerardo Martínez Machín, Mayda R. Perurena Lancha, Rosario Velar Martínez, María Teresa Illnait Zaragozí.

Depto: Bacteriología-Micología

El género *Aspergillus* se compone de un grupo grande de especies distribuidas de forma ubicua.

A pesar de ser microorganismos saprófitos, estos hongos causan infecciones tanto en pacientes inmunocomprometidos como inmunocompetentes con un amplio espectro de localizaciones que van desde formas pulmonares hasta infecciones oculares y diseminadas o sistémicas (1).

Las especies más importantes para el ámbito clínico son *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus* y *A. nidulans*. En la última década, con el desarrollo de las pruebas de susceptibilidad para hongos, se

ha visto que el fenómeno de la resistencia a antifúngicos está cobrando auge en varias especies del género (2).

La resistencia a antifúngicos se presenta como dos alternativas bien establecidas: de forma intrínseca, presente en algunas especies cuyos fenotipos salvajes muestran altos valores de resistencia; y de forma adquirida, común en aislados de pacientes que estén sometidos a largos períodos de tratamiento con antifúngicos (pacientes con formas crónicas de aspergilosis), donde la presión selectiva sobre una variante susceptible del agente infeccioso puede conllevar a la aparición

de mutantes resistentes (3). Otra forma de adquisición de resistencia a antifúngicos es mediante la presión selectiva en el ambiente. Estudios en Portugal y Holanda refieren que la influencia de azoles de uso agrícola pueden generar resistencia a azoles clínicos (4, 5). Los antifúngicos empleados para el tratamiento de las infecciones por *Aspergillus* son los polienos como anfotericina B (AMB) y natamicina, los triazoles como itraconazol (ITZ), posaconazol y voriconazol, y las equinocandinas como anidulafungina, micafungina y caspofungina (6).

La AMB se emplea desde 1957 y hasta finales del siglo XX era la única alternativa para el tratamiento de las micosis graves, incluidas las formas pulmonares y diseminadas de aspergilosis (7). En hongos ascomicetos, la resistencia a este polieno es poco frecuente, sin embargo, en el género *Aspergillus* se observa a menudo. Especies como *A. terreus*, *A. niger* y *A. flavus* muestran poca susceptibilidad frente a AMB (8). Los mecanismos de resistencia a esta droga radican en alteraciones de la cantidad de ergosterol en la membrana celular del hongo y en la producción de enzimas reductoras que evitan el estrés oxidativo (9).

Los triazoles como voriconazol, itraconazol y posaconazol están recomendados como el tratamiento de primera línea para los pacientes con aspergilosis pulmonar (6).

Sin embargo, es cada vez más frecuente la aparición de aislamientos resistentes con base en varias mutaciones sobre los genes que codifican para la enzima 14 α -esterol demetilasa (diana de los triazoles) y con transportadores de membrana que actúan como bombas de eflujo de los antifúngicos (10).

Investigaciones en Cuba

Entre 2014 y 2016, el Laboratorio de Micología del Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí” realizó estudios de susceptibilidad en aislados de *Aspergillus* recuperados de diferentes fuentes (infecciones en humanos y muestreos ambientales en hospitales, comunidades y locaciones interiores) (11). Como continuación de estas investigaciones, hasta la fecha, se han obtenido 83 aislados y se evaluó su susceptibilidad a ITZ y AMB, con resultados que se muestran en la tabla. Cabe destacar el número importante de aislados resistentes a AMB y a ITZ, concentrados fundamentalmente en la especie *A. flavus*. Estudios previos de aeromicología realizados en La Habana también establecen a esta especie como la más frecuente en los ambientes de la ciudad (12).

Tabla: Distribución de los patrones de susceptibilidad frente a ITZ y AMB de 83 aislados de *Aspergillus* según especie recuperados en el periodo 2014-2016. N = número de aislados de cada especie.

Perfiles de susceptibilidad		Especies (N)			
		<i>Aspergillus fumigatus</i> (23)	<i>Aspergillus flavus</i> (35)	<i>Aspergillus niger</i> (24)	<i>Aspergillus terreus</i> (1)
Susceptibilidad AMB	Sensible	7 (30,43 %)	6 (17,14 %)	9 (37,50 %)	0
	Intermedio	3 (13,04 %)	1 (2,86 %)	9 (37,50 %)	0
	Resistente	13 (56,52 %)	28 (80,00 %)	6 (25,00 %)	1
Susceptibilidad ITZ	Sensible	18 (78,26 %)	23 (65,71 %)	17 (70,83 %)	1
	Intermedio	2 (8,70 %)	6 (17,14 %)	2 (8,33 %)	0
	Resistente	3 (13,04 %)	6 (17,14 %)	5 (20,83 %)	0

El sistema de salud cubano tiene cobertura para el tratamiento de las infecciones fúngicas según lo que indican las entidades reguladoras de salud a nivel internacional. No obstante, el tratamiento de las infecciones por *Aspergillus* recomienda la necesidad de incorporar algunos medicamentos que en estos momentos no conforman el cuadro básico de medicamentos del país. Incluir el voriconazol como droga de primera elección frente a las formas pulmonares y sistémicas de aspergilosis y la disponibilidad de las equinocandinas para el tratamiento contribuiría a disminuir la morbi/mortalidad de estas enfermedades de manera significativa, tal y como sugieren las guías de expertos (6). Igualmente el incremento de la capacidad diagnóstica en el país traería consigo respuestas terapéuticas tempranas con mejores garantías y resultados para los pacientes.

Estos datos reflejan la necesidad de continuar el monitoreo de la susceptibilidad a los antifúngicos tanto de aislados clínicos como ambientales y de incorporar nuevas técnicas que permitan la investigación de estos genotipos resistentes con el fin de definir una mejor estrategia para su manejo.

Bibliografía

1. Denning DW. Global Action Fund for Fungal Infections Geneva, Switzerland 2016 [updated 10/01/2016; 19/01/2016]. Available from: www.gaffi.org.
2. Bernal - Martínez L, Alastruey - Izquierdo A, Cuenca - Estrella M. Diagnostics and susceptibility testing in *Aspergillus*. *Future Microbiology*. 2016;11(2):315-28. **doi:10.2217/fmb.15.140**.
3. Rivero - Menendez O, Alastruey - Izquierdo A, Mellado E, Cuenca - Estrella M. Triazole resistance in *Aspergillus spp.*: a worldwide problem? *J Fungi*. 2016;2(21):1-20. **doi:10.3390/jof2030021**.
4. Faria-Ramos I, Farinha S, Neves-Maia J, Tavares PR, Miranda IM, Estevinho LM, *et al.* Development of cross-resistance by *Aspergillus fumigatus* to clinical azoles following exposure to prochloraz, an agricultural azole. *BMC Microbiol*.

2014;14(155):1-5. **doi:10.1186/1471-2180-14-155**.

5. Snelders E, Camps SMT, Karawajczyk A, Schaftenaar G, Kema GHJ, van der Lee HA, *et al.* Triazole fungicides can induce cross-resistance to medical triazoles in *Aspergillus fumigatus*. *PLoS ONE*. 2012;7(3):1-11. **doi:10.1371/journal.pone.0031801**.

6. Patterson TF, Thompson III GR, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbercht R, *et al.* Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis*. 2016;1-60. **doi:10.1093/cid/ciw326**.

7. Cuenca-Estrella M, Lopez AG, Izquierdo AA, Martínez LB, Cuesta I, Buitrago MJ, *et al.* Antifúngicos en el tratamiento de las infecciones sistémicas: importancia del mecanismo de acción, espectro de actividad y resistencias *Revista Española de Quimioterapia*. 2010;23(4):169-76.

8. Knechtel SA, Klepser ME. Amphotericin B resistance: epidemiology, mechanisms, and clinical relevance. *Journal of Invasive Fungal Infections*. 2007;1(3):93-8.

9. Gonçalves SS, Souza ACR, Chowdhary A, Meis JF, Colombo AL. Epidemiology and molecular mechanisms of antifungal resistance in *Candida* and *Aspergillus*. *Mycoses*. 2016 (1-22). **doi:10.1111/myc.12469**.

10. Verweij PE, Chowdhary A, Melchers WJG, Meis JF. Azole resistance in *Aspergillus fumigatus*: can we retain the clinical use of mold-active antifungal azoles? *Clin Infect Dis*. 2016;62(3):362-8. **doi:10.1093/cid/civ885**.

11. San Juan - Galán JL, Fernández - Andreu CM, Almaguer M, Perurena - Lancha MR, Martínez - Machín G, Velar - Martínez R, *et al.* Susceptibilidad in vitro de cepas cubanas de *Aspergillus* de origen clínico y ambiental. *Biomédica*. 2017;37(4). **doi:10.7705/biomedica.v37i4.3447**.

12. Almaguer M, Rojas-Flores TI. Aeromicota viable de la atmósfera de La Habana, Cuba. *NACC*. 2013;20:35-45.

PANDEMIAS - GLOBAL: RIESGO POTENCIAL ELEVADO.

Tomado de: Un comunicado de ProMED-mail <http://www.promedmail.org>

Solo es necesario un beso, una tos, un contacto o incluso un mordisco para cambiar nuestra vida y la de quienes nos rodean, por meses y hasta por años. En la mayoría de los casos, entre más cercanas sean a ti las personas, más grande el riesgo. Pero no siempre es tan simple. Expertos en salud pública creen que estamos en el momento de mayor riesgo de la historia de experimentar brotes infecciosos a gran escala y pandemias globales como las que hemos visto antes: síndrome respiratorio agudo grave (o SARS, por sus siglas en inglés), gripe porcina, ébola y zika. Más de 28.000 personas se infectaron entre el 2014 y el 2016 con la epidemia de ébola, dejando unos 11.000 muertos. Y el 10 de marzo pasado, 84 países habían reportado la transmisión del virus del Zika, una enfermedad que fue descubierta en la década de 1940 pero que tuvo su primer brote en el 2007 en Micronesia y solo comenzó a expandirse más recientemente, a finales del 2015. La llegada de la infección siempre es inesperada y su magnitud no tiene precedentes, lo que deja al mundo más vulnerable. Los expertos creen, de manera unánime, que lo más probable es que la próxima pandemia sea una sorpresa, por lo cual tenemos que estar preparados. “Las enfermedades infecciosas no respetan fronteras”, dice Jimmy Whitworth, profesor de salud pública internacional del London School of Hygiene & Tropical Medicine. La Organización Mundial de la Salud (OMS) alerta de cientos de pequeños brotes cada mes, destaca el experto, que investiga y usa para predecir las probabilidades de que ocurra un brote mayor. “Hay grupos pequeños de brotes ocurriendo todo el tiempo, en todo el mundo”, afirma Whitworth. Sin embargo, cree que la forma en que vivimos actualmente agranda el riesgo. “Muchos aspectos de la vida

moderna nos ponen en un mayor riesgo. Estamos más listos hoy que antes”, dice, destacando las Regulaciones Internacionales de Salud, la Red de Alerta y Respuesta Global de la OMS y los equipos nacionales de respuesta rápida de países como Estados Unidos, Gran Bretaña y China, listos para enfrentar emergencias. “Pero los desafíos siguen creciendo”. Aquí están las siete razones para que así sea.

1. Más gente y más urbanización

Los hechos alrededor de la vida urbana son simples: vives, comes, trabajas y te desplazas más cerca de la gente que en cualquier asentamiento rural, y eso conlleva un serio riesgo de que una infección se expanda a través del aire, de los mosquitos o del agua que no es potable. A medida que crecen las poblaciones también crecen las viviendas. Naciones Unidas predice que el 66% del total de la población mundial vivirá en áreas urbanas en el 2050. Más personas en las ciudades “ponen más presión en el saneamiento”, dice David Heymann, cabeza del Centro para la Seguridad Sanitaria Global del centro de pensamiento Chatham House. Más allá de la cercanía de la gente, “esta es una segunda fuente de infecciones”, dice, y una tercera es el aumento en la demanda de comida, lo que hace que los agricultores cultiven más, con más animales, y genera que probablemente vivan cada vez más cerca de esos animales. Los animales son depósitos de muchas enfermedades, incluyendo tuberculosis, la enfermedad del sueño africana (trypanosomiasis) y la gripe aviar. Dado que la gente se mueve cada vez más frecuentemente desde y entre las zonas rurales hacia las urbanas, hay cada vez más probabilidad de infección y si vivimos en barrios cada vez más pegados los unos a los otros, el potencial de expansión de la enfermedad es enorme.

2. Invasión de nuevos ambientes

A medida que crece el número de personas, también crece la cantidad de tierra necesaria para su vivienda. Las poblaciones se expanden cada vez más a territorios antes inhabitados, como bosques y selvas. Y con la llegada a estos nuevos territorios vienen el contacto con nuevos animales e, inevitablemente, nuevas infecciones. Por ejemplo, “la fiebre de Lassa ocurre porque la gente vive en el bosque y lo destruye para labores de agricultura”, dice Heymann. La fiebre de Lassa es una enfermedad viral que se expande mediante el contacto con heces de roedores infectados. También se transmite entre humanos, aunque es menos común. Los brotes suelen ocurrir en África occidental, con altos niveles en Nigeria, por ejemplo, desde el 2016. Heymann explica que la fiebre de Lassa es un ejemplo de gente que vive cerca de bosques donde residen roedores infectados, pero con la destrucción de esos bosques para la agricultura los animales se quedan sin lugar a dónde ir y por eso terminan en las casas de los humanos.

3. Cambio climático

Cada vez hay más evidencia de que el cambio climático está produciendo olas de calor e inundaciones, el caldo de cultivo ideal para enfermedades que se transmiten por el agua, como el cólera, y vectores de enfermedades, como los mosquitos en nuevas regiones. Entre el 2030 y el 2050 el cambio climático causará cerca de 250 mil muertes adicionales anuales por estrés por calor, malnutrición y expansión de enfermedades infecciosas como la malaria, según la OMS. Con portadores de enfermedades, como los mosquitos, viviendo cada vez más en territorios nuevos que no están protegidos, el riesgo de un brote es muy alto. VWhitworth cita la actual epidemia de fiebre amarilla en Angola, que hasta el momento ha infectado a 350 personas. Según él, a medida que los trabajadores de China vuelvan a casa desde Angola, cualquier infección de fiebre amarilla puede transmitirse por mosquitos en China.

4. Viajes globales

“Somos vulnerables porque cada vez viajamos más”, dice Whitworth. Las llegadas turísticas internacionales alcanzaron un récord de casi 1,200 millones en el 2015, según la Organización Mundial del Turismo. Ese fue el sexto año de crecimiento consecutivo de esa cifra. Y cuando grandes cantidades de personas se desplazan de un lugar a otro, al mismo tiempo, las opciones de que haya una pandemia se multiplican. “Muchas veces, los agentes infecciosos viajan en los humanos en su periodo de incubación”, dice Heymann. Ese periodo es el que transcurre entre la infección y la aparición de los síntomas, lo que significa que la gente puede transmitir una infección incluso sin sentirse enferma. Se cree que así fue como se desarrolló la pandemia de SARS del 2003, cuando un hombre que desarrolló los síntomas del virus viajó de Huang Xingchu, en China, a visitar a su familia en Hong Kong. Infectó a personas en su hotel y a su familia. Fue hospitalizado y murió, lo que también le ocurrió a uno de sus parientes. En menos de cuatro meses se registraron cerca de 4,000 casos y 550 muertes por SARS en Hong Kong, y más de 8,000 personas resultaron infectadas en cerca de 30 países. Pero Heymann destaca que “no solo los humanos” expanden enfermedades al viajar. También los insectos, la comida y los animales que se mueven entre países.

5. Conflictos civiles

Si un país está a punto de entrar en una guerra civil, la capacidad de manejar un brote intenso y repentino puede poner de rodillas al pueblo y hacer que la infección florezca. “Los brotes pueden paralizar por completo a un país”, dice Whitworth, citando la epidemia de Ébola del 2014, en la que Sierra Leona, Guinea y Liberia “estuvieron muy cerca del colapso”. En el caso de los tres países, conflictos civiles habían deteriorado previamente sus economías y sistemas de salud, incluidas las infraestructuras hospitalarias. Eso, sumado al movimiento humano entre los tres países y con otras naciones, permitió que el ébola se expandiera fácilmente. “Si una infección se queda en lo local, se quema ahí”, dice Heymann. “La gente aprende qué hacer”.

6. Menos médicos y enfermeros en regiones con brotes

Más allá de la debilidad de los sistemas de salud, los países donde con mayor frecuencia ocurren los brotes suelen tener menos médicos y enfermeros para tratar a la población. La mayoría se han ido buscando mejores oportunidades en otras naciones. "Tenemos que enfrentar esto, es una realidad", dice Heymann, y agrega que incluso algunos países motivan a sus médicos jóvenes para que viajen a otras regiones. "Es difícil manejar la migración de los trabajadores de la salud".

7. Información más rápida

En la era de la información, nuevos niveles de comunicación traen nuevos niveles de miedo y multiplican las formas de expandir ese temor, aseguran los expertos. Aunque la mayoría de los brotes pequeños suelen quedarse sin ser conocidos por las

poblaciones lejanas a su epicentro, las personas hoy están cada vez más informadas que nunca y requieren información transparente y completa para actuar rápido. Google ha utilizado las búsquedas sobre síntomas en su página para identificar cuándo puede ocurrir un brote, como en el caso de la gripe. "El mundo necesita una autoridad", dice Heymann, quien cree que la OMS juega ese papel pero necesita ser más rápida y más transparente en la información que transmite. La organización fue muy criticada, de hecho, por haber respondido lentamente y sin la suficiente preparación al brote de ébola del 2014. "Pero las redes sociales se han vuelto muy activas... y eso es muy difícil de controlar", asegura Heymann. "El hecho de que muchas personas publiquen y compartan información pueden cambiar el mensaje y lo que la gente lee y cree", dice.

**Enfermedades de Declaración Obligatoria: Meningitis Viral.
Número de casos en la semana y acumulados hasta: 01/04/17.**

PROVINCIAS	CASOS DE LA SEMANA		CASOS ACUMULADOS		TASAS ACUMULADAS	
	2016	2017	2016	2017	2016	2017 *
PINAR DEL RIO	1	4	5	18	9.36	33.73
ARTEMISA	-	2	21	16	15.78	11.95
MAYABEQUE	1	1	7	8	10.49	11.95
LA HABANA	4	2	36	72	15.00	29.96
MATANZAS	17	3	149	78	132.32	68.88
VILLA CLARA	2	4	35	61	23.66	41.35
CIENFUEGOS	2	4	28	44	59.22	92.69
S. SPIRITUS	4	1	22	28	59.58	75.75
CIEGO DE AVILA	3	3	15	21	28.59	39.85
CAMAGÜEY	1	-	19	30	58.64	92.85
LAS TUNAS	-	1	9	5	10.58	5.87
HOLGUIN	1	2	13	6	4.63	2.14
GRANMA	7	22	76	144	63.04	119.43
SANTIAGO DE CUBA	4	13	84	187	43.30	96.45
GUANTANAMO	-	5	33	38	65.37	75.34
ISLA DE LA JUVENTUD	-	1	-	3	4.73	4.73**
CUBA	47	68	552	759	36.87	50.65

FUENTE: EDO, PARTE TELEFONICO SUJETO A MODIFICACIONES

* TASA ANUAL ESPERADA, AJUSTADA SEGÚN EL AÑO ANTERIOR.

** LA TASA ESPERADA COINCIDE CON LA DEL AÑO ANTERIOR.

LA TASA ACUMULADA DEL AÑO ANTERIOR SE CALCULA EN BASE ANUAL.

Algunos tipos de brotes notificados al SID. Cuba, hasta: 05/04/17.

TIPOS DE BROTES	SEMANAS		BROTOS ACUMULADOS		TASA ACUMULADA	
	2016	2017	2016	2017	2016	2017
Alimentos	5	5	56	46	0.50	0.41
Ciguatera *	-	-	3	4	0.03	0.04
Hepatitis viral **	-	-	1	1	0.01	0.01
EDA	-	-	4	-	0.04	-
IRA	-	3	8	11	0.07	0.10
Agua	-	-	1	1	0.01	0.01
Varicela	5	2	24	26	0.21	0.23

Fuente: Sistema de Información Directo. Tasa x 100 000 habitantes, acumulada y ajustada al período.

Cuba, Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO) Seleccionadas.
Número de casos en la semana y acumulados hasta: 01/04/17.

ENFERMEDADES	EN LA SEMANA		ACUMULADOS		TASAS	
	2016	2017	2016	2017	2016	2017*
FIEBRE TIFOIDEA	-	-	-	-	0.01	0.01
SHIGELLOSIS	6	5	195	90	4.73	2.18
D. AMEBIANA AGUDA	-	1	1	4	0.07	0.28
TUBERCULOSIS	15	13	133	174	5.24	6.85
LEPRA	3	4	42	35	1.62	1.35
TOSFERINA	-	-	-	-	-	-**
ENF. DIARREICAS AGUDAS	5269	4375	84463	55293	2571.66	1682.03
M. MENINGOCÓCCICA.	-	-	-	1	0.04	0.04**
MENINGOCOCCEMIA	-	-	1	1	0.02	0.02
TÉTANOS	-	-	-	1	-	-**
MENINGITIS VIRAL	47	68	552	759	36.87	50.65
MENINGITIS BACTERIANA	14	7	103	103	3.38	3.38
VARICELA	741	449	5441	4838	121.28	107.75
SARAMPIÓN	-	-	-	-	-	-**
RUBÉOLA	-	-	-	-	-	-**
HEPATITIS VIRAL	9	15	94	110	3.28	3.84
PAROTIDITIS	-	-	-	-	-	-**
PALUDISMO IMPORTADO	1	2	9	7	0.34	0.26
LEPTOSPIROSIS	-	1	9	11	0.61	0.75
SÍFILIS	98	121	1165	1258	44.53	48.05
BLÉNORRAGIA	84	91	975	795	31.58	25.72
INFECC. RESP. AGUDAS	144024	143030	1764921	1646360	58976.48	54966.06

Fuente: EDO PARTE TELEFONICO SUJETO A MODIFICACIONES.

*TASA ANUAL ESPERADA, AJUSTADA SEGÚN EL AÑO ANTERIOR.

** LA TASA ESPERADA COINCIDE CON LA DEL AÑO ANTERIOR.

LA TASA ACUMULADA DEL AÑO ANTERIOR SE CALCULA EN BASE ANUAL.

Comité Editor

DIRECTOR: Dr. Manuel E. Díaz González.	JEFES DE INFORMACIÓN:
EDITOR: DrC. Belkys Maria Galindo Santana.	Dr. Salome Castillo Garcia (Epidemiologia)
PROCESAMIENTO ESTADÍSTICO: Téc. Irene Toledo Rodríguez	

Teléfono; (53-7) 2020625 y 2020652 Fax: (53-7) 2046051 y (53-7) 2020633

Internet: <http://instituciones.sld.cu/ipk>