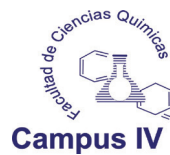


ALGUNAS ENFERMEDADES  
INFECCIOSAS EN MÉXICO:  
MORBILIDAD Y MORTALIDAD

ALGUNAS ENFERMEDADES  
INFECCIOSAS EN MÉXICO:  
MORBILIDAD Y MORTALIDAD

ARMANDO ULLOA GARCÍA  
*Editor*



*Publicación auspiciada por:*

Universidad Autónoma de Chiapas  
Secretaría de Educación Pública: Programa de Fortalecimiento a la Calidad  
Educativa (PFCE), 2018-07msu0001h-10-02

*Coordinadores*

Doctor Armando Ulloa García  
Maestro en Ciencias Francisco Javier Ramírez Aguilar  
Doctor Sergio Domínguez-Arrevillaga  
Doctora Teresa López-Ordoñez  
Doctora Consuelo Chang Rueda  
Maestro en Ciencias Humberto O. Barrientos Becerra  
Doctora Marisol Espinoza Ruiz  
Doctor Luis Miguel Canseco-Ávila

Primera edición 2019

D.R. © 2019, Universidad Autónoma de Chiapas  
Carretera a Puerto Madero  
Km 1.5, C.P. 30700  
Tapachula, Chiapas  
Tels. (962) 62 5 15 55 y 62 6 24 61

Correo electrónico: [dfcq@live.com.mx](mailto:dfcq@live.com.mx)  
[www.quimicas.unach.mx](http://www.quimicas.unach.mx)

D.R. © 2019, Fondo Editorial Universitario  
Carrer La Murta 9-18  
07820 San Antonio de Portmany  
Ibiza, España

ISBN: 978-84-17523-23-7

*Apreciamos los comentarios de colegas académicos que, de manera anónima, revisaron los diferentes capítulos de esta obra.*

# CONTENIDO

PRESENTACIÓN .....	11	
Ángel René Estrada Arévalo		
PRÓLOGO .....	13	
Celso Ramos		
CAPÍTULO I		
RICKETSIOSIS EN MÉXICO, REVISIÓN Y ESTADO		
ACTUAL DEL GÉNERO <i>RICKETSIA</i> EN EL PAÍS .....		19
Armando Ulloa García, Sergio E. Bermúdez C., Rodrigo Rosario Cruz,		
Julian García Rejon, Carlos Baak Baak y Noe López López		
CAPÍTULO II		
ALGUNOS ASPECTOS SOBRE EL DENGUE .....		41
Francisco J. Ramírez Aguilar, Miguel A. Mazariego Arana y Sara Vázquez Corzo		
CAPÍTULO III		
CHIKUNGUNYA: ARBOVIRUS EMERGENTE EN CHIAPAS .....		65
Sergio Domínguez Arrevillaga, Ma Guadalupe Trujillo Vizuet		
y Jesús Sepúlveda Delgado		
CAPÍTULO IV		
INFECCIÓN POR EL VIRUS ZIKA EN EMBARAZADAS DEL NORESTE		
DE MÉXICO Y SU ASOCIACIÓN CON DEFECTOS AL NACIMIENTO... ..		85
Teresa Lopez Ordoñez, Gabriel Guadalupe García Becerra,		
Diana Minerva Escalera Camarillo, Salvador Gómez García		
y Guillermo Lorencez Toto		
CAPÍTULO V		
SÍFILIS .....		113
Consuelo Chang Rueda, Ana Olivia Cañas Urbina, Ángel Lugo Trampe,		
Karina del Carmen Trujillo Murillo, Marisol Espinoza Ruiz		
y Alejandro Ruíz Sánchez		

<b>CAPÍTULO VI</b>	
<b>VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO Y CACU</b> .....	<b>139</b>
Humberto O. Barrientos Becerra, Crispín Herrera Portugal, Miguel A. Hernández Balboa, Guadalupe Franco Sánchez, Velía Vela Árevalo y Daniel Marcos Mina	
<b>CAPÍTULO VII</b>	
<b>TUBERCULOSIS</b> .....	<b>161</b>
Marisol Espinoza Ruiz, Consuelo Chang Rueda, Karina del Carmen Trujillo Murillo y Ángel Lugo Trampe	
<b>CAPÍTULO VIII</b>	
<b>ENFERMEDAD DIARREICA AGUDA</b> .....	<b>187</b>
Luis Miguel Canseco Ávila, Eleazar Serrano Guzmán y Alexander López Roblero	

## PRESENTACIÓN

DR. ÁNGEL RENÉ ESTRADA ARÉVALO<sup>1</sup>

**E**l título de este producto científico, “Algunas enfermedades infecciosas en México: morbilidad y mortalidad”, si bien descriptivo de su contenido, debe ser complementado con una proposición referente a su integralidad. La comunidad científica autora de este libro se esforzó por imprimirle una perspectiva en la que se abordan aspectos relacionados con la etiología, la fisiopatología, el tratamiento y control, desde las ciencias básicas –biología molecular, inmunología y microbiología, entre otras–, la terapéutica clínica y la salud pública –epidemiología y sistemas de salud.

La actualidad de las proposiciones científicas está respaldada por la trayectoria científica y académica de los profesores-investigadores que las desarrollan, además de un robusto soporte bibliográfico para cada tema.

Es necesario destacar tres características de esta publicación científica: fue producida por una estructura reticular que tiene su nodo central en la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de Chiapas, articulada a otras instancias dentro de la propia universidad, así como a espacios de investigación ubicados en otras entidades federativas de la República Mexicana y a núcleos de investigación insertos en las instituciones de salud prestadores de servicios médicos; esta red académica, de dimensión nacional, aborda problemas de salud complejos de presencia internacional en Mesoamérica, focalizándose, empero, en la región Chiapas, México y en Centro América; y aborda problemas

---

1 Profesor adscrito al Centro de Investigación con Visión para Centroamérica Universidad Autónoma de Chiapas.

de salud contenidos en el *Objetivo 3 Salud y Bienestar de los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) de la Agenda 2030* de la Organización de las Naciones Unidas.

Los elementos referidos líneas arriba, permiten a todo el subsistema de profesionales de la salud que laboran en instituciones académicas, de investigación y de servicios médicos individuales y colectivos, aspirar con visión prospectiva, a fundamentar una política pública de salud, que, con base en considerar a la salud un bien público universal y un derecho humano, desarrolle líneas de acción que conduzcan al sistema social de la salud a convertirse en una fortaleza para la seguridad humana en salud, basada en la ciencia y la tecnología.

Los lectores de los artículos encontrarán en ellos un abordaje científico sólido y asequible. Todas y todos los profesionales de la salud en formación o en su práctica profesional, sin duda, enriquecerán su acervo de conocimientos y experticias. Invito, con orgullo y entusiasmo, a su lectura.



## PRÓLOGO

CELSO RAMOS<sup>1</sup>

**E**l presente libro, titulado *Algunas enfermedades infecciosas: morbilidad y mortalidad*, publicado por la Universidad Autónoma del Estado de Chiapas, con la participación de investigadores de esta institución y de otras del país y el extranjero, fue apoyado por el Programa de Fortalecimiento a la Calidad Educativa de la Secretaría de Educación Pública. En el se abordan ocho enfermedades infecciosas que afectan a la población de México; están incluidas enfermedades transmitidas por mosquitos (dengue, chikungunya y zika), por garrapatas (ricettsiosis), de transmisión sexual (sífilis y virus de papiloma humano/cáncer cérvico-uterino), una enfermedad reemergente (tuberculosis) y la enfermedad diarreica aguda. Cabe hacer notar que en esta obra no se abordan otras enfermedades infecciosas y parasitarias que tienen impacto en la salud de la población; sin embargo se debe reconocer el esfuerzo de los participantes para poner esta obra en manos de químicos farmacobiólogos, médicos, estudiantes de medicina y de enfermería, trabajadores de la salud y público interesado. El libro incluye información sobre morbilidad y mortalidad y subtemas que abordan diferentes aspectos de las enfermedades mencionadas, cuidadosamente sustentados por información publicada en revistas nacionales y extranjeras, incluyendo experiencias propias de algunos de los investigadores participantes.

Las enfermedades infecciosas y parasitarias representan un problema de salud pública en muchos países en vías de desarrollo, incluyendo México, debido a la carga de enfermedad y a las altas tasas de morbilidad y mortalidad. Estas enfermedades están asociadas con pro-

---

1 Investigador del Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, Morelos.

blemas socioculturales, biológicos, ambientales, de servicios de salud pública, entre otros. Algunas se transmiten directamente entre personas y animales (zoonosis), a través del agua, alimentos, aire y tierra (geohelminthiasis), mientras que otras requieren la participación de un vector biológico, como mosquitos, garrapatas, moscas, piojos, pulgas, etc. Muchas enfermedades infecciosas se consideran emergentes, reemergentes y persistentes, con capacidad de rápida dispersión debida a los viajes internacionales, la migración de poblaciones dentro de un país o entre países, la migración de reservorios, particularmente de aves, la adaptación de los vectores a nuevos nichos ecológicos y los cambios ambientales.

Uno de los temas abordados en este libro son las rickettsiosis (tifo y fiebre manchada de las Montañas Rocosas), que son las principales enfermedades causadas por Rickettsias y transmitidas al hombre mediante la mordedura de garrapatas infectadas; este padecimiento es ejemplo de una enfermedad zoonótica, ya que se adquiere de animales (por ejemplo perros infectados) a través de diversos tipos de garrapatas. Esta enfermedad es prevalente en varias entidades del país; sin embargo, los estados del norte que tienen vecindad con los EE.UU. son los que registran una mayor tasa de morbilidad y mortalidad; desafortunadamente no existen programas permanentes de prevención, control y diagnóstico y tratamiento oportunos; la importancia de este capítulo del libro radica en llamar la atención al personal médico para tenerlo como una herramienta que apoye al diagnóstico y el tratamiento de los casos, pero también a los médicos veterinarios y los programas operativos de control de garrapatas en los animales y dentro de los hogares infestados por garrapatas; el tratamiento oportuno con antibióticos disminuye la tasa de mortalidad de este padecimiento.

Un tema de actualidad que también se aborda son las enfermedades transmitidas por vectores (mosquitos *Aedes aegypti*), como la fiebre por dengue, chikungunya y zika, que están ampliamente distribuidas en zonas tropicales y subtropicales del país, en particular el dengue, y que cada año se registran brotes que afectan a todos los grupos etáreos y sobresalen los casos graves, incluyendo aquellos de mujeres embarazadas; el dengue es uno de los padecimientos mayormente vigilados en el país desde su introducción en México al final de la década de los 70;

más recientemente se introdujeron en el país los virus chikungunya (un alfavirus que se asocia principalmente con artropatía, una condición incapacitante y crónica) y el zika, una infección que en la mayoría de los casos es asintomática y que pasa inadvertida por los sistemas de salud, a no ser por sus graves efectos en mujeres embarazadas, en quienes pueden producirse abortos, nacimientos prematuros, pero principalmente microcefalia y otros trastornos neurológicos; adicionalmente pueden ocurrir otras alteraciones autoinmunes, como el síndrome de Guillain-Barré, como ha sido documentado en varias regiones afectadas. El control del mosquito *Aedes aegypti* (vector de los tres virus) puede tener un impacto positivo en la prevención y el control de las tres enfermedades; recientemente ha habido una disminución de casos de chikungunya y zika, no así para los de dengue. Desafortunadamente, no existen vacunas autorizadas ni tratamientos específicos para estas tres enfermedades y las intervenciones médicas son solo de soporte. Existe una vacuna aprobada para dengue; sin embargo no se está aplicando en poblaciones de zonas endémicas.

En esta publicación se han incluido dos infecciones de transmisión sexual: la sífilis (causada por *Treponema pallidum*) y la infección por los virus del papiloma humano asociada con casos de cáncer cérvico-uterino. A pesar de que la sífilis es una enfermedad crónica que ha afectado a la población desde la antigüedad, principalmente en países en vías de desarrollo, en la actualidad se registran millones de casos en el mundo, incluyendo las infecciones congénitas y la afectación del sistema nervioso central (neurosífilis). En países desarrollados se asocia principalmente con prácticas sexuales, consumo de drogas y en pacientes infectados con VIH. La sífilis se suma a otras enfermedades de transmisión sexual que requieren atención de los servicios de salud para diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los casos; la educación y la promoción de la salud son recomendables para evitar el incremento de casos en los grupos vulnerables. De las infecciones de transmisión sexual que afectan en particular a las mujeres, sin lugar a dudas, son las causadas por los virus del papiloma humano (VPH), ya que varios de ellos están asociados con el cáncer cérvico-uterino (CaCu), que se considera la segunda afección a escala mundial con una elevada tasa de mortalidad; de los más de 100

tipos virales identificados, solo quince se han relacionado con CaCu, en particular los tipos 16 y 18; la detección oportuna de lesiones tempranas del cérvix es fundamental para implementar la atención apropiada a las pacientes. La mayoría de los casos de CaCu detectados en países en vías de desarrollo se debe en parte al diagnóstico tardío de esta afección. En México el CaCu es una afección común en las mujeres infectadas, y se asocia con una elevada tasa de mortalidad, por lo que los programas de detección temprana y tratamiento oportuno coadyuvarán a reducir la morbilidad y la mortalidad de esta afección en nuestro país. Actualmente la vacuna contra VPH se aplica en niñas en edad escolar para prevenir la infección con los VPH y la ocurrencia de CaCu a largo plazo. También es importante señalar que algunos VPH infectan el órgano sexual masculino, lo que permite la transmisión a la pareja sexual; sin embargo su asociación con procesos malignos es limitada.

En este libro se destaca la inclusión de la tuberculosis, como una de las principales enfermedades infecciosas reemergentes, en particular por la aparición de patógenos (*Mycobacterium tuberculosis*) resistentes (multirresistentes y extremadamente resistentes) a los antibióticos, y la limitación del efecto de la vacunación con BCG, que no confiere protección para todas las formas de la enfermedad. Se estima que aproximadamente la cuarta parte de la población mundial puede tener tuberculosis no manifiesta clínicamente (latente), y el riesgo de manifestarla está asociado con cuadros de inmunosupresión y otras comorbilidades. Además de los adultos, un número considerable de casos afecta a niños en muchos países del mundial, y generalmente este panorama se complica con infecciones concomitantes como el VIH y el SIDA. A pesar de los esfuerzos de múltiples organizaciones gubernamentales y privadas, no ha sido posible alcanzar las metas para el control de esta enfermedad. En Latinoamérica, incluyendo México, la tuberculosis representa un problema importante de salud pública, ya que muchos pacientes no son diagnosticados oportunamente, no reciben el tratamiento adecuado o son resistentes a los medicamentos. Una necesidad urgente es el diseño de nuevas vacunas y tratamientos terapéuticos más efectivos.

Como lo indica el capítulo correspondiente, las enfermedades diarréicas continúan siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad

en niños pequeños, principalmente por deshidratación grave, problemas de acceso a atención médica y medicamentos; la hidratación con sales (vía suero oral) constituye una intervención fácil y barata para los pacientes. La diarrea aguda es un padecimiento que afecta el tracto gastrointestinal y puede ser causada por diversos agentes patógenos, incluyendo bacterias, virus y parásitos que se adquieren principalmente por el consumo de agua y alimentos contaminados; este padecimiento también es común en viajeros, en particular en cruceros. En los brotes de cólera, la diarrea no atendida oportunamente es la causa principal de complicaciones y muerte. Existen otros factores no asociados con patógenos que pueden causar cuadros diarreicos, como alteraciones en la biota intestinal, medicamentos y alergias, entre otras causas.

Considero que esta obra es una lectura recomendable no solo para trabajadores de la salud, para estudiantes de medicina y enfermería, sino también para la población en general. El conocimiento de los conceptos básicos de la etiología y de la historia natural de la enfermedad permitirá hacer mejores y oportunas intervenciones preventivas y curativas de las enfermedades infecciosas incluidas en esta obra. Para finalizar, expreso mi reconocimiento a la Facultad de Ciencias Químicas, a las autoridades de la Universidad Autónoma de Chiapas, a todos los investigadores participantes y a la Secretaría de Educación Pública, que hicieron posible la publicación de este libro.

CAPÍTULO I  
RICKETTSIOSIS EN MÉXICO, REVISIÓN  
Y ESTADO ACTUAL DEL GÉNERO  
*RICKETTSIA* EN EL PAÍS

ARMANDO ULLOA GARCÍA<sup>1</sup>  
SERGIO E. BERMÚDEZ C.<sup>2</sup>  
RODRIGO ROSARIO CRUZ<sup>3</sup>  
JULIAN GARCÍA REJON<sup>4</sup>  
CARLOS BAAK BAAK<sup>4</sup>  
NOE LÓPEZ LÓPEZ<sup>5</sup>

RESUMEN

Las rickettsiosis son zoonosis causadas por bacterias del género *Rickettsia*, las cuales se dividen en los grupos tifus y fiebres manchadas. *Rickettsia rickettsii* es el agente causal de la fiebre manchada de las Montañas Rocosas, y la especie más patógena del género *Rickettsia*, la cual ha provocado una alta mortalidad en los últimos años, en especial en

- 
- 1 Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Autónoma de Chiapas.
  - 2 Departamento de Investigación en Entomología Médica, Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios de la Salud, Ciudad de Panamá, Panamá.
  - 3 Unidad de investigación en Biotecnología Salud y Ambiente de la Universidad Autónoma de Guerrero. Campus el Shalako, Ciencias Naturales, Las Petaquillas, Guerrero, México.
  - 4 Centro Regional Hideyo Noguchi. Universidad Autónoma de Yucatán.
  - 5 Doctorante del Colegio de la Frontera Sur, unidad Tapachula.

países como México. Además de esta enfermedad, en México se han registrado casos provocados por otras cuatro especies de *Rickettsia*: *Rickettsia prowazekii*, las cuales están entre las zoonosis más antiguamente conocidas; *Rickettsia typhi* (ambas del grupo de los tifus), *Rickettsia felis* y *Rickettsia akari* (grupo de las fiebres manchadas). Además de estas especies, en garrapatas de México se han encontrado otras especies de *Rickettsia*: *Rickettsia amblyommatis*, *Rickettsia belli*, *Rickettsia lusitanae*, *Rickettsia parkeri*, y dos especies no identificadas de *Rickettsia* spp. Estos datos revelan que las rickettsiosis ameritan un mayor esfuerzo de investigación y atención en los sistemas de salud pública en nuestro país.

#### ANTECEDENTES HISTÓRICOS DE LAS RICKETTSIOSIS

Los estudios pioneros que sirvieron como base para el reconocimiento de la entidad patológica conocida como fiebre manchada de las Montañas Rocosas (FMMR) se remontan al año 1899, cuando Maxey, en Norteamérica, reconoce por primera vez esta enfermedad (Telford, 2004). Aunque el descubrimiento del agente causal de esta enfermedad se deba a Maxey, fueron los patólogos Wilson y Chowning (1902) quienes estudiaron la enfermedad y la describieron como una falla en los capilares sanguíneos que asociaron con una infección producida por un parásito intraeritrocítico, identificado como *Pyroplasma hominis* (Wilson y Chowning, 1902; Ormsbee, 1979; Heyneman, 2001). En 1906, Howard Ricketts demostró que la FMMR se transmite por sangre infectada en un modelo de cobayos, además de que el vector de esta enfermedad es la garrapata *Dermacentor andersoni*, y que la bacteria se transmite a la prole por un mecanismo de transmisión transovárico (Ricketts, 1909). Sin embargo, la descripción clínica de la enfermedad sucedió en 1925, a partir del caso de un niño de Indiana, Estados Unidos, que padeció la enfermedad y esta se confirmó posteriormente mediante pruebas de laboratorio (LaBier, 1925; Parker, 1933).

La Secretaría de Salud en México registró durante 2010 la presencia de rickettsiosis en los estados de Baja California Norte, Baja California Sur, Sinaloa y Sonora, con una tasa de mortalidad de hasta 35% en

pacientes no tratados. Durante el período 2007–2009 se confirmó un brote con 278 casos importantes en Mexicali y Baja California. Durante 2011 en Mexicali y Baja California se encontró un incremento de *R. rickettsii* en garrapatas *Rhipicephalus sanguineus* s.l. Hasta la semana epidemiológica 31 del año 2016 se registraron 63 casos de fiebre manchada y 65 casos de otras rickettsiosis en el territorio mexicano.

### GENERALIDADES DE LAS RICKETTSIOSIS

Las enfermedades rickettsiales son un grupo de zoonosis producidas por bacterias del orden Rickettsiales, las cuales incluyen a las rickettsiosis (causadas por bacterias del género *Rickettsia*), ehrlichiosis (*Ehrlichia*), anaplasmosis (*Anaplasma*), tifus de las malezas (*Orientia tsutsugamuchi*) y otras afecciones provocadas por *Neorickettsia* y *Candidatus Neohrlichia mikurensis* (Silaghi *et al.*, 2016). Estas bacterias infectan células sanguíneas y endoteliales, y se transmiten por varios grupos de invertebrados, en especial ectoparásitos, como ácaros parasíticos, garrapatas, pulgas y piojos.

Dentro de las rickettsiosis se definen dos grupos, los tifus (GT) y las fiebres manchadas (GFM), además de la producida por *Rickettsia akari* (rickettsiosis varificiforme) (Fang *et al.*, 2017). Dentro de las RGT se incluye a *Rickettsia prowazekii*, agente que causa el tifus epidémico o exantemático y que se transmite por las heces infectadas del piojo del cuerpo humano (*Pediculus humanos*), y *Rickettsia typhi*, que provoca el llamado tifus endémico o murino, y está asociada a pulgas (Houmhandi y Raoult, 2007; Fournier y Raoult 2007; Peniche-Lara, 2015). Ambas enfermedades se han registrado en todo el mundo, lo que se explica al considerar la amplia distribución de sus vectores. Los casos de tifus epidémico están asociados principalmente a áreas rurales y pobres de regiones de clima frío o templado.

Las RGT provocan signos no específicos en los pacientes, los cuales van desde dolor de cabeza, fiebre (acentuados más en el tifus epidémico), síntomas respiratorios, mialgias, artralgias y alteraciones gastrointestinales como náuseas y vómitos; sarpullido o exantema (mode-



rado en el tifus murino, grave en tifus epidémico), escalofríos, disminución de la presión arterial, estupor, fotosensibilidad, delirio. La muerte puede ocurrir en casos no tratados de tifus epidémico (10-60%); sin embargo, la probabilidad de muerte disminuye si se administra terapia antimicrobiana adecuada dentro de los primeros días de la infección (Mercado, 2010; Del Campo *et al.*, 2010).

Dentro de las RGFM se han descrito más de veinticinco especies, las cuales tienen una distribución limitada al rango de sus principales vectores (garrapatas), con excepción de las especies asociadas a pulgas (por ejemplo, *Rickettsia felis*, *Rickettsia asemboensis*). En la actualidad, quince especies de RGFM se reconocen como patógenas para humanos, además de otras que se consideran potenciales patógenos humanos (por ejemplo, *Rickettsia amblyommatis*), sin que exista evidencia clínica concluyente (Parola *et al.*, 2013; Fang *et al.*, 2017).

De modo similar al RGT, los pacientes infectados con RGFM presentan fiebre, cefalea y exantema, los cuales a menudo comienzan súbitamente. Esta tríada rara vez aparece en las primeras fases de la infección, incluso puede no ocurrir. La proporción de pacientes con la tríada aumenta de menos de 5% en los primeros tres días a 60-70% en la segunda semana de la exposición. La fiebre y la cefalea casi siempre están presentes (García *et al.*, 2007; Díaz y Cataño, 2010; Quintero *et al.*, 2012).

Como la base fisiopatológica de la erupción es la vasculitis de pequeños vasos, a medida que esta empeora, el brote cutáneo también lo hace. En las primeras fases la erupción es macular no pruriginosa; más tarde se vuelve papular y en raras ocasiones aparecen hemorragias, e incluso áreas de necrosis o gangrena cutánea. La progresión centrípeta desde muñecas y tobillos hacia el tronco se produce en una minoría de casos. La afectación palmo-plantar es característica, pero puede estar ausente o aparecer en las últimas fases de la enfermedad. Puede haber daño genital. En el 10% de los casos no hay exantema, lo que dificulta el diagnóstico (García *et al.* 2007; Quintero *et al.* 2012).

*Rickettsia rickettsii* es el agente causal de la FMMR, la cual también es llamada fiebre maculosa brasileira y fiebre de Tobia. Aunque con baja frecuencia, los casos provocados por este patógeno se han registrado en casi toda América, pues se documenta en Canadá, Estados Unidos,

México, Costa Rica, Panamá, Colombia, Brasil y Argentina (Hun, 2008; Labruna *et al.*, 2011; Bermúdez y Troyo, 2018). Esta especie causa las formas más graves de todas las rickettsiosis, y puede presentar una alta mortalidad en casos no tratados (80-90%), en especial entre niños, adolescentes y personas inmunológicamente comprometidas (Álvarez-Hernández *et al.*, 2015, 2017; Castillo-Martínez *et al.*, 2017). Esta bacteria se puede diseminar por vía linfática o sanguínea; en el caso de la primera, se cree que la respuesta inmune permitiría un mejor control de la enfermedad, en comparación con la propagación por la sangre, debido a que las bacterias se diseminan más rápido hacia los órganos. El daño en las células endoteliales afecta todas las funciones fisiológicas, incluida la hemostasis, la permeabilidad celular, el tono vascular y la angiogénesis, entre otras (Valbuena, 2010).

## RICKETTSIOSIS EN MÉXICO

México posee una importante historia de rickettsiosis, ya que se tienen registros de tifus epidémico, tifus murino, fiebre manchada por *R. rickettsii*, fiebre manchada por *R. felis* y rickettsiosis variciforme.

**Tifus epidémico (*Rickettsia prowazekii*):** Los primeros registros de rickettsiosis en México fueron brotes de tifus epidémico durante la colonia española. Algunos autores sostienen que los españoles introdujeron esta enfermedad en el continente a principios del siglo xv, y que esta se dispersó al resto de América desde la meseta mexicana (Hume, 1934; Gaitán *et al.*, 1940). No obstante, el origen de esta enfermedad no está claramente definido, ya que no se ha establecido si se originó en Europa y posteriormente se introdujo en América, o si siguió la ruta contraria (Raoult *et al.*, 2004). Con independencia del origen, esta enfermedad fue llamada “tabardillo” en México, aunque también se conocía con los nombres indígenas *cocolixtle* o *matlazahuatl* y se consideraba una entidad distinta del tifus europeo (Mooser y Tabardillo, 1929; Stafford, 1934; Somolino, 1982).

Según Fernández del Castillo *et al.* (1982), cerca de dos millones de personas murieron de tifus epidémico en México en 1576, además

de que hay registradas más de 7,300 muertes por esa enfermedad entre 1983 y 1907. Por su parte, Burns *et al.* (2014) estiman que entre 1655 y 1918 se produjeron veintidós brotes de tifus epidémico en México, los cuales estuvieron principalmente asociados a sequías y hambrunas. A lo largo del siglo se registraron importantes brotes de esta enfermedad en diferentes estados del país; no obstante, el número de casos mortales disminuyó cuando se iniciaron las campañas de eliminación de piojos y con el uso de antibióticos (Alcántara, 2006; Burns *et al.*, 2014).

A pesar de lo anterior, estudios de seroprevalencia han demostrado la presencia de personas expuestas a *R. prowazekii* (Cortes-González y Gámez-Moreno, 2008). Según el Sistema Nacional de Investigación Epidemiológica, en los años 1983-1993 se registraron brotes de tipo epidémico en Chiapas (SINAVE, 2010). Otro registro, de un estudio retrospectivo realizado en Baja California Norte, encontró tres por *R. prowazekii*, con un 50% del total de defunciones en zonas con marginación de Mexicali (Field-Cortazares y Seijo-Moreno, 2011).

**Fiebre manchada por *Rickettsia rickettsii*:** Durante la década de los 40 se confirmaron en México los casos de fiebre manchada por *R. rickettsii* (Bustamante y Varela, 1943, 1947; Mariotte *et al.*, 1944). A pesar de lo anterior, Álvarez-Hernández *et al.* (2017) sostienen que existe la posibilidad de que casos de esta enfermedad se produjeran a principios del siglo xx en los estados de Sinaloa y Sonora, con una alta mortalidad. Desde entonces, esta enfermedad se ha confirmado en al menos ocho estados de México, siguiendo un patrón similar a otros países del continente, donde se ha dado una considerable reemergencia de casos luego de décadas de no presentarse personas enfermas. En este sentido, de 2003 a 2016, más de 1,300 casos de esta enfermedad se registraron en Sonora; de ellos, 250 fueron defunciones (Álvarez-Hernández *et al.*, 2017).

Un estudio serológico demostró anticuerpos contra *R. rickettsii* en México en pacientes sospechosos de dengue (Zavala-Velázquez *et al.*, 1996). Un estudio retrospectivo realizado en Baja California Norte descubrió 275 casos positivos de *R. rickettsii*, con un 50% del total de defunciones en zonas con marginación de Mexicali (Field-Cortazares y Seijo-Moreno, 2011).

La importancia de las garrapatas como vectores de patógenos en México se demostró en 1944, con el hallazgo de garrapatas del complejo *R. sanguineus* infectado de manera natural, y en 1946, cuando se llevó a cabo el aislamiento de *Rickettsia sp.* en garrapatas del complejo *Amblyomma cajennense* (Bustamante y Varella, 1946b).

**Tifus murino (*Rickettsia typhi*):** En el año 2000 se registró una prevalencia del 14% de anticuerpos reactivos a *R. typhi* en adultos donadores de sangre (Acuna-Soto *et al.*, 2000). Además, en 2009 se registraron más casos de rickettsiosis en Yucatán debidos a *R. typhi* en niñas de tres años de edad con cuadro febril de tres días de duración (Zavala Castro *et al.*, 2009a).

**Fiebre manchada por *Rickettsia felis*:** esta especie se transmite principalmente por pulgas (Gargili *et al.*, 2012) y se han encontrado infecciones en humanos en varios países de Europa, África, Australia y Nueva Zelanda (Pérez-Osorio, 2008). Los síntomas incluyen fiebre, cefalea, artralgias, mialgias, síntomas respiratorios y abdominales. El exantema se presenta en menos del 50% de los casos, como macular o maculopapular, pero no petequial. No se cuenta con registros de muertes por *R. felis*. En México, los primeros diagnósticos correspondieron a nueve casos ocurridos en Yucatán entre 2000 y 2006 (Zavala-Velázquez *et al.*, 2000, 2006; Zavala-Castro *et al.*, 2009b). Los pacientes presentaron fiebre (95%), mialgia (75%) e implicación respiratoria superior (25%), además de otros signos y síntomas como dolor de cabeza, sarpullido, diarrea, lesiones cutáneas, náuseas y vómito y dolor abdominal. De acuerdo con el SINAVE, los estados de Sinaloa y Morelos registran la cifra más elevada, con diecinueve y veintidós casos, mientras que en Quintana Roo se registra el primer caso. Además de México, en Brasil se registran casos de rickettsiosis por pulgas (Galvão *et al.*, 2004, 2006).

**Rickettsiosis variciforme por *Rickettsia akari*:** Los casos de infección por *R. akari* en México se registraron en Yucatán para el año 2008, y consistieron en una niña de nueve años y una mujer de 32 (Zavala-Castro *et al.*, 2009b).

## POTENCIALES VECTORES DE RICKETTSIOSIS EN MÉXICO

De forma general, los vectores de las rickettsiosis son insectos (RGT) y garrapatas (RGFM). Por otro lado, algunas especies de artrópodos suelen estar naturalmente infectadas con ciertas especies de *Rickettsia*, sin que sean considerados vectores competentes. Por ejemplo, en Nuevo León, México, se identificó a *R. prowazekii* (naturalmente transmitido por los piojos *Pediculus humanus corporis*) en garrapatas del género *Amblyomma* colectadas en campo (Medina-Sanchez *et al.*, 2005). En el caso de los vectores de las RGT, los piojos son parásitos permanentes, por lo que exhiben una alta especificidad hacia sus hospederos. Por el contrario, las pulgas son hematófagas temporales, por lo que su grado de afinidad es oportunista en algunas especies. Ambos grupos han sido implicados en la transmisión de patógenos, en particular enfermedades bacterianas como peste o bartonelosis (Ford *et al.*, 2004). *Rickettsia prowazekii* mantiene como único vector confirmado a piojos *P. humanus corporis*, parásitos de humanos. Por otra parte, se ha aislado una cepa de *R. prowazekii* del piojo de ardillas voladoras *Neohaematopinus scuiropteri*, sin que se tenga establecido su potencial zoonótico. En el caso del *R. typhi*, los principales hallazgos se han registrado en las pulgas *Xenopsylla cheopis* y *Ctenocephalides felis*, y en el piojo *Polyplax spinulosa* (Acha y Szyfres, 2003).

En México se han relacionado 342 especies de piojos chupadores (Insecta: Phthiraptera: Amblycera e Ischnocera) y 44 especies de piojos picadores (Insecta: Phthiraptera: Anoplura), además de 172 especies de pulgas (Siphonaptera: Pulicidae) (Sanchez-Montes *et al.*, 2013, 2018a; Acosta-Gutiérrez, 2014). La alta riqueza de especies de artrópodos hematófagos en México aumenta la probabilidad de interacciones parásitos-hospederos. En México, la importancia de estos grupos es poco conocida, lo cual plantea la necesidad de establecer más investigaciones que enfatizen la importancia de los artrópodos hematófagos en la salud pública mexicana.

Las garrapatas son ectoparásitos hematófagos obligados. Taxonómicamente, son animales invertebrados clasificados en el Phylum Arthropoda, subphylum Chelicerata, clase Arachnida y orden Ixodida. A escala mundial, este orden está compuesto por 896 especies de garra-

patas agrupadas en las familias Nuttalliellidae, Argasidae (garrapatas blandas o suaves) e Ixodidae (garrapatas duras) (Guglielmone *et al.*, 2014). Las garrapatas constituyen el segundo grupo de artrópodos más importantes en salud pública, a pesar de que no aparentan mantener una alta especificidad hacia humanos. Su importancia deriva de los daños que provocan a sus hospederos, que varían desde los directos, como irritación, alergias o parálisis, hasta la transmisión de patógenos (Labuda y Nuttall, 2008). En el caso de esto último, varias especies de garrapatas son capaces de transmitir diferentes grupos de microorganismos, y es esta su mayor relevancia en salud pública. A pesar de lo anterior, la biología de las cerca de 900 especies descritas sigue siendo poco conocida, ya que los estudios se centran principalmente en especies que parasitan humanos o animales domésticos.

En México se conocen al menos 100 especies de garrapatas de las familias *Argasidae* e *Ixodidae*. Los argásidos están representados por 32 especies en cinco géneros, mientras que los ixodidos lo están por 68 especies en cinco géneros. Actualmente los géneros con mayor riqueza son *Amblyomma* e *Ixodes*, dentro de la familia *Ixodidae*, con 26 especies cada una (Guzmán-Cornejo y Robbins, 2010; Guzmán-Cornejo *et al.*, 2011; Pérez *et al.*, 2014). En adición a la riqueza de especies de piojos y pulgas, las garrapatas constituyen un taxón diverso con potencial de transmitir patógenos en los humanos y los animales domésticos. Como se ha expresado anteriormente, la importancia de las garrapatas en salud pública para México se ve evidenciada con los registros de rickettsiosis del grupo de las fiebres manchadas en humanos, además de otras enfermedades (Silva-Goytia y Elizondo, 1952; Sosa-Gutierrez *et al.* 2016).

A lo largo de América, *R. rickettsii* se ha encontrado en una amplia variedad de vectores, en especial en los géneros *Amblyomma* (complejo *A. cajennense*, *A. americanum*, *A. aureolatum*, *A. tenellum*, *A. parvum*, *A. varium*), *Dermacentor* (*D. andersonii*, *D. variabilis*, *D. nitens*, *D. occidentalis*), *Haemaphysalis* (*H. leporispalustris*), y en el complejo *Rhipicephalus sanguineus* (Labruna *et al.*, 2011; Levin *et al.*, 2017; Bermúdez y Troyo, 2018). A pesar de lo anterior, solo se ha demostrado capacidad vectorial en *D. andersonii* y *D. variabilis* (América del Norte), en el complejo *A. cajennense* (América Central y del Sur), y en el complejo *R. sanguineus*

s.l. (Demma *et al.*, 2005; Cunha *et al.*, 2009; Labruna *et al.*, 2011; Levin *et al.*, 2017).

En las garrapatas mexicanas, las infecciones naturales de *R. rickettsii* se han registrado en los Argasidae: *Ornithodoros nicollei* y *Otobios lagophilus* (Silva-Goytia y Elizondo 1952), y en los Ixodidae: *A. americanum*, *A. maculatum*, *A. mixtum* (cit. como *A. cajennense*), *A. parvum*, *A. tenellum* (cit. como *A. imitator*), *D. nitens*, *D. variabilis* y *R. sanguineus* s.l. (Oliveira *et al.*, 2010; Sosa-Gutierrez *et al.*, 2016; Guzmán-Cornejo *et al.*, 2017).

### ÁREAS DE RIESGO EN MÉXICO: *RICKETTSIA RICKETTSII*

La aparición de casos de RGFM y otras enfermedades transmitidas por garrapatas es dependiente de las condiciones ecológicas y demográficas que permiten el mantenimiento de los ciclos de garrapatas y hospederos infectados en el ambiente. Además, factores como el cambio antropogénico, movimientos de humanos o el comercio de animales incrementan el riesgo de infección.

La Secretaría de Salud a través del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica de México, registró la presencia de rickettsiosis en los estados de Baja California Norte, Baja California Sur, Sinaloa y Sonora, con una tasa de mortalidad de hasta el 35% en pacientes no tratados (SINAVE, 2010). Durante el periodo 2007–2009 se confirmaron brotes importantes en Mexicali y Baja California (278 casos). Durante 2011 en Mexicali y Baja California se encontró un incremento de *R. rickettsii* en garrapatas *R. sanguineus* s.l. Hasta la semana epidemiológica 31 del año 2016 se registró un total de 63 casos de fiebre manchada y 65 casos de otras rickettsiosis en el territorio mexicano (SINAVE, 2016).

En Yucatán se registró la muerte de una niña de cuatro años por *R. rickettsii* (Zavala-Castro *et al.*, 2006); igualmente, Del Campo *et al.* (2010) registraron el primer caso de FMMR en Guadalajara, Jalisco. Hasta el momento, en el estado de Sonora también se han registrado brotes importantes de rickettsiosis en diferentes periodos (Martínez-Medina *et al.*, 2007; Gómez-Rivera *et al.*, 2009). La presencia de los patógenos en

el vector y los reservorios es un indicador de riesgo de exposición de la población humana, por lo que estas enfermedades están relacionadas con las características ecológicas de cada región (Tinoco-Gracia *et al.*, 2009).

En los últimos tres años en México se registraron oficialmente 616 casos de FMMR y 541 casos de otras rickettsiosis, con un promedio anual de 205 y 180, respectivamente (SINAVE, 2014–2016). Los registros indican que estos casos humanos fueron provocados por *R. rickettsii*, la cual se considera la especie más patógena del grupo, pues mantiene una mortalidad que varía entre el 20% y el 80% en casos no tratados (SINAVE, 2016).

### OTRAS RICKETTSIAS REGISTRADAS EN MÉXICO

Además de *R. rickettsii*, *R. akari*, *R. felis*, *R. prowazekii* y *R. typhi*, en México se tienen registros de *Rickettsia amblyommatis* (cit. como *R. amblyommii*), *R. belli*, *R. lusitanae*, *R. parkeri* y dos especies no identificadas de *Rickettsia* spp. (Coluga-Salas *et al.*, 2017; Zapata-Marín *et al.*, 2017; Sánchez-Montes *et al.*, 2016 a, b, 2018b).

*Rickettsia parkeri* es una especie que provoca cuadros febriles benignos y se ha registrado con cuadros clínicos en Estados Unidos, Argentina y Uruguay, mientras que la cepa “Atlantic rainforest”, que se ha registrado en Brasil y Colombia, es posiblemente una variación de *R. parkeri* (Spolidorio *et al.*, 2010). Esta *Rickettsia* se ha registrado en varias especies de *Amblyomma* (*A. americanum*, *A. aureolatum*, *A. dubitatum*, *A. longirostre*, *A. maculatum*, *A. nodosum*, *A. ovale*, *A. parkeri*, *A. triste* y *A. trigrinum*), en *Dermacentor variabilis*, *Ixodes scapularis* y *R. sanguineus* s.l. (Paddock *et al.*, 2004; Parola *et al.*, 2013). En México fue recientemente registrada en *Dermacentor parumapertus* extraídas de conejos silvestres del estado de Chiapas (Sánchez-Montes *et al.*, 2018b).

*Rickettsia amblyommatis* fue recientemente registrada para México en *Amblyomma mixtum*, del estado de Jalisco (Sánchez-Montes *et al.*, 2016a). Esta especie ha sido ampliamente registrada en América, donde se tienen registros de infección natural en varias especies de garrapatas (Bermúdez y Troyo, 2018). La información actual señala que esta especie puede provocar cuadros febriles leves; sin embargo, no se ha



caracterizado hasta el momento un caso agudo que permita confirmar esta suposición (Apperson *et al.*, 2008; Jiang *et al.*, 2010).

*Rickettsia bellii* se registró en garrapatas *Amblyomma dissimile* colectadas en Veracruz (Coluga-Salas *et al.*, 2017). Esta especie pertenece al grupo ancestral del género, y fue aislada por primera vez en *D. variabilis*; desde entonces se ha encontrado en  $\approx 28$  especies del Neártico y del Neotrópico (Philip *et al.*, 1983; Costa *et al.*, 2017; Ogrzewalska *et al.*, 2018). Hasta el momento se considera un agente de patogenicidad desconocida para humanos, y no existe evidencia concreta de que provoque casos clínicos, aunque sí hay datos de exposición en mamíferos (Pacheco *et al.*, 2007; Parola *et al.*, 2013).

Finalmente, ADN de una especie cercana a *R. lusitanae* fue encontrado en *Ornithodoros yumatensis* colectadas en una cueva del estado de Yucatán (Sánchez-Montes *et al.*, 2016b); mientras que ADN de una especie no determinada de *Rickettsia* se halló en *A. dissimile* (Colunga-Salas *et al.*, 2017). Por otro lado, ADN de una especie no determinada de *Rickettsia* se encontró molecularmente del ácaro *Androlaelaps fahrenheiti* (Zapata-Marín *et al.*, 2017). Estas especies están ubicadas dentro del RGFm y su reciente hallazgo refuerza la necesidad de mantener investigaciones de campo que ayuden a comprender las relaciones naturales entre estas bacterias, sus hospederos y su potencial importancia patógena.

## CONSIDERACIONES FINALES

El objetivo de esta revisión es dar a conocer e integrar el estado del arte de la biología y la epidemiología de una enfermedad letal emergente y reemergente, pero olvidada en nuestro medio, la rickettsiosis.

La presencia de la garrapata como vector de patógenos en México se demostró en 1944, con el hallazgo de *R. sanguineus* s.l., infectado de manera natural, y en 1946, cuando se llevó a cabo el aislamiento de *Rickettsia* sp. en el complejo *A. cajennense* (Bustamante y Varela, 1947).

Las evidencias históricas destacan el comportamiento cíclico y los patrones dramáticos de las RMSF en intervalos de cada 30 o 40 años, y se reconoce que sus causas son multifactoriales; por ejemplo, al incremento

del número de casos en la década de los 70 y los 80 siguió un decremento en la década de los 80 y los 90.

El SINAVE ha registrado la presencia de rickettsiosis en los estados de Baja California Norte, Baja California Sur, Sinaloa y Sonora, con una tasa de mortalidad de hasta 35% en pacientes no tratados. Durante el periodo 2007–2009 se confirmó un brote con 278 casos importantes en Mexicali y Baja California. Durante 2011, se encontró en Mexicali y Baja California un incremento de *R. rickettsii* en garrapatas *R. sanguineus* s.l. Hasta la semana epidemiológica 31 del año 2016 se registraron 63 casos de fiebre manchada y 65 casos de otras rickettsiosis en el territorio mexicano.

Existe en México el interés y la capacidad científica de diferentes grupos de investigación, para hacer planteamientos de diferentes inquietudes de investigación que nos permitan un mejor entendimiento sobre la epidemiología de esta enfermedad, potencialmente endémica en algunas zonas del país.

## REFERENCIAS

- Acuna-Soto, R.; Calderón-Romero, L.; Romero-López, D. y A. Bravo-Lindoro (2000), "Murine Typhus in México City", *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 94:45.
- Acha P. y B. Szyfres (2003), *Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y a los animales*, 3ª ed. vol. II, *Clamidiosis, rickettsiosis y virosis*, Organización Panamericana de la Salud.
- Acosta-Gutiérrez, R. (2014), "Biodiversity of Siphonaptera in México", *Revista Mexicana de Biodiversidad*, supl. 85:S345-S352.
- Apperson, C. S.; Engber, B.; Nicholson, W. L.; Mead, D. G.; Engel, J.; Ybsley, M. J. et al. (2008), Tick-borne Diseases in North Carolina: Is 'Rickettsia amblyomii' a Possible Cause of Rickettsiosis Reported as Rocky Mountain Spotted Fever?", *Vector Borne Zoonotic Dis*, 8:597-606. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1089/vbz.2007.027>.
- Alcántara, V. (2006), "El riesgo de reemergencia del tifo epidémico", *Epidemiología*, 13(23).
- Álvarez-Hernández, G.; Murillo-Benítez, C.; Candia-Plata, M. del C.; Moro M., Manuel et al. (2015), "Clinical Profile & Predictors of Fatal Rocky Mountain Spotted Fever in Children from Sonora, México", *J Pediatric Infect Dis*, 34:125-130.
- Álvarez-Hernández, G.; Roldán, J. F. G.; Milan, N. S. H.; Lash, R. R.; Behravesh, C. B. y C. D. Paddock (2017), "Rocky Mountain Spotted Fever in México: Past, Present, & Future", *Lancet Infect Dis*, p.e:189-196.
- Bermúdez, S. y A. Troyo (2018), "A Review of the Genus Rickettsia in Central America", *Research & Reports in Tropical Medicine*, 9:103-112.
- Bustamante, M. E. y G. Varela (1943), "Una nueva rickettsiosis en México. Resistencia de la fiebre manchada en los estados de Sinaloa y Sonora", *Rev Inst Saud Enf Trop*, 4:189-211.
- ; —— (1947), "Distribución de las rickettsias en México", *Rev Inst Salub Enfs Trop*, 8:3-14.
- ; —— y O. C. Mariotte (1946b), "Estudios de fiebre manchada en México. Fiebre manchada en La Laguna", *Rev Inst Salub Enfs Trop*, 7: 39-48.
- Burns, J. N.; Acuna-Soto, Rodolfo y W. S. David (2014), "Drought & Epidemic Typhus, Central México, 1655-1918", *Emerg Infect Dis*, vol. 20, núm. 3.
- Castillo-Martínez, A.; Cueto-Medina, S. M.; Valdés-Peregasga, M.; Sánchez-Ramos, F. J.; López Hernández, J.; Hernández-Rodríguez, S. y A. I. Ortega-Morales (2017), Detección de *Rickettsia rickettsii* Brumpt (Rickettsiales: Rickettsiaceae) en la garrapata café del perro *Rhipichephalus sanguineus* Latreille

- (Ixodida: Ixodidae) en la Comarca Lagunera, zona reemergente de Fiebre Manchada en México”, *Acta Zoológica Mexicana* (n.s.), 33(29):339-344.
- Cunha N. C.; Fonseca, A. H.; Rezende, J.; Rozental, T.; Favacho, A. R. M.; Barreira, J. D.; Massard, C. L. y E. R. S. Lemos (2009), “First Identification of Natural Infection of *Rickettsia Rickettsii* in the *Rhipicephalus sanguineus* Tick, in the State of Rio de Janeiro”, *Pesqui Vet Bras*, 29:105–108.
- Coluga-Salas, P.; Sánchez-Montes, D. y E. Grostieta-Rojas (2017), “Nuevos registros de *Borrelia*, *Rickettsia* y *Wolbachia* en *Amblyomma dissimile* (Acari: Ixodidae), ectoparásito de *Rhinella marina* (Anura: Bufonidae) en México”, *Rev Colomb Cienc Pecu*, 30:323.
- Cortes-Gonzalez, M. y R. Gamez-Moreno (2008), “Tifus epidémico en Nuevo León: presentación de primer caso clínico pediátrico”, *Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría*, vol. xxii, Núm. 86.
- Demma, L. J.; Traeger, M. S.; Nicholson, W. L.; Paddock, C. D.; Blau, D. M.; Eremeeva, M. E.; Dasch, G. A.; Levin, M. L.; Singleton, J. Jr.; Zaki, S. R.; Cheek, J. E.; Swerdlow, D. L. y J. H. McQuiston (2005), “Rocky Mountain Spotted Fever from an Unexpected Tick Vector in Arizona”, *N. Engl. J. Med.*, 353:587–594.
- Del-Campo, L. A. M.; Magdaleno, A. A.; Moreno, P. P. y H. J. R. Rodríguez (2010), “Primer reporte de infección por *Rickettsia rickettsii* en Guadalajara, México”, *Medicina Interna de México*, 26(2):184.
- Díaz, Cataño (2010), “Fiebre manchada de las montañas rocosas: ni tan manchada ni tan montañosa como pensábamos”, *Infectio*, 34:264-276.
- Fang, R.; Blanton, L. S. y D. H. Walker (2017), “Rickettsiae as Emerging Infectious Agents”, *Clin Lab Med*, 37(2):383–400.
- Field-Cortazares, J. y J. L. Seijo-Moreno (2011), “Rickettsiosis en Baja California”, *Bol Clin Hosp Infant Edo Son*, 28(2):44-50.
- Fernández del Castillo, F. (1982), “El tifus en México antes de Zinsser”, en E. Florescano y E. Malvido (ed.), *Ensayos sobre la historia de las epidemias en México*, vol. 1., 127–135, Ciudad de México, Instituto Mexicano del Seguro Social.
- Ford P. L.; Fagerlun, R. A.; Duszynski, D. W. y P. J. Polechla (2004), “Fleas & Lice of Mammals in New México”, *Gen Tech Rep RMRS-GTR-123*, Fort Collins, CO, U.S. Department of Agriculture, Forest Service, Rocky Mountain Research Station.
- Fournier P. E y D. Raoult (2007), “Bacteriology, Taxonomy, & Phylogeny of *Rickettsia*”, en D. Raoult y P. Parola (ed.), *Rickettsial Diseases*, New York, Informa Healthcare, 1–13.

- Gaitán, L.; Herrera, J. R.; Duran, C. M. y H. M. Sobral (1940), "Contribución al estudio del tifus exantemático en la República de Guatemala", *Guatemala Bol San*, 11:27-39.
- Galvão, M. A.; Mafra, C.; Chamone, C. B.; Calic, S. B.; Zavala-Velásquez, J. E. y Walker D.H. (2004), "Clinical & Laboratorial Evidence of *Rickettsia felis* Infections in Latin America", *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 37:238-40.
- Galvão, M. A.; Zavala-Velásquez, J. E.; Zavala-Castro, J. E.; Mafra, C. L.; Calic, S. B. y D. H. Walker (2006), "*Rickettsia Felis* in the Americas", *Ann N Y Acad Sci*, 1078:156-8.
- Gargili, A.; Palomar, A. M.; Midilli, K.; Portillo, A.; Kar, S. y J. A. Oteo (2012), "Rickettsia Species in Ticks Removed from Humans in Istanbul, Turkey", *Vector-Borne Zoonotic Dis*, 12(11):938-41.
- García, G. J.; Garcidiego, F. P.; Mendoza, A. R. y A. L. Espinoza (2007), "Tifo murino en el estado de Oaxaca después del huracán Wilma", *An Med (Mex)*, 52:198-205.
- Gómez-Rivera, N.; Álvarez-Hernández, G.; García Zarate, M. G.; Fonseca-Chon, I.; Cano-Rangel, M. A.; Villalobos-García y cols. (2009), "Fiebre manchada de las 'Montañas Rocosas' en niños. Informe de 18 casos", *Rev Mex Pediatr*, 76(6):245-50.
- García-Acosta, J. et al. (2015), "Tifus murino o endémico", *Med Int Méx*, 31:485-490.
- Guglielmone, A. A.; Robbins, R. G.; Apanaskevich, D. A.; Petney, T. N.; Estrada-Peña, A.; Horak, I. G.; Shao, R. y S. C. Barker (2010), "The Argasidae, Ixodidae & Nuttalliellidae (Acari: Ixodida) of the World: A List of Valid Species Names", *Zootaxa*, 2528:1-28.
- Guzmán-Cornejo C. y R. G. Robbins (2010), *The Genus Ixodes (Acari: Ixodidae) in México: Adult Identification Keys, Diagnoses, Hosts, y Distribution (El género Ixodes (Acari: Ixodidae) en México: claves de identificación para adultos, diagnosis, huéspedes y distribución)*, Washington DC, Armed Forces Pest Management Board.
- Guzman-Cornejo, C.; Robbins, R. G.; Guglielmone, A. A.; Montiel-Parra, G. y T. M. Pérez (2011), "The Amblyomma (Acari: Ixodida: Ixodidae) of México: Identification Keys, Distribution y Hosts", *Zootaxa*, 2998:16-38.
- Guzmán-Cornejo, C.; Sánchez-Montes, S.; Caso, A.; Rendón-Franco, E. y C. Muñoz-García (2017), "Detección molecular de *Rickettsia rickettsii* en garrapatas de lince (*Lynx rufus*) de Tamaulipas, México", *Rev Colomb Cienc Pecu*, 30:306.

- Heyneman, D. (2001), “The Blight of the Bitterroot, the Mysterious Rocky Mountain Spotted Fever, / the Significant Role of Wilson y Chowning —a Commentary”, *Wilderness & Environmental Medicine*, 12 (2):118-120.
- Houmhandi, L. y D. Raoult (2007), “Louse-borne Epidemic Typhus”, en D. Raoult y P. Parola (ed.), *Rickettsial Diseases*, New York, Informa Healthcare, 51–61.
- Hume, E. (1934), “Spanish Colonial Medicine”, *Bull Johns Hopkins Hosp* (4):215–230.
- Hun, L. (2008), “Las fiebres manchadas y su importancia en Costa Rica”, *Ac Med Cos*, 77-86.
- Jiang, J.; Yarina, T.; Miller, M.; Stromdahl, E. y A Richards (2010), “Molecular Detection of *Rickettsia Amblyommii* in *Amblyomma Americanum* Parasitizing Humans”, *Vector Borne Zoonotic Dis*, 10(4):329-340.
- LaBier, C. R. (1925), “Rocky Mountain Spotted Fever in Indiana”, *Journal of the Indiana State Medical Association*, 18:418–419.
- Labuda, M. y P. Nuttall (2008), “Viruses Transmitted by Ticks”, en: A. Bowman y P. Nuttall (ed.), *Ticks: Biology, Diseases y Control*, Cambridge Univ. Press, 253-280.
- Labruna, M.; Mattar, S.; Nava, S.; Bermúdez, S.; Venzal, J.; Dolz, G.; Abarca, K.; Romero L.; Sousa, R.; Oteo, J. y J. Zavala-Castro (2011), “Rickettsioses in Latin America, Caribbean, Spain y Portugal”, *Medicina Veterinaria y Zoonosis* 16(2):2435-2457.
- Levin, M.; Zemtsova, G.; Killmaster, L.; Snellgrove, A. y L. Schumacher (2017), “Vector Competence of *Amblyomma americanum* (Acari: Ixodidae) for *Rickettsia rickettsii*”, *Ticks y Tick-borne Diseases*, 8:615–622,
- Mariotte, C. O.; Bustamante, M. E. y G. Varela (1944), “Hallazgos del *Rhipicephalus sanguineus* Latreile infectado naturalmente con fiebre manchada de las Montañas Rocosas en Sonora (México) 1944”, *Rev Inst Salub Enferm Trop*, 5:297-300.
- Martinez-Medina, M. A.; Alvarez-Hernandez, G.; Padilla-Zamudio, J. G. y M. G. Rojas-Guerra (2006), “Rocky Mountain Spotted Fever in Children: Clinical y Epidemiological Features”, *Gaceta Médica de México*, 143(2), 137-140.
- Medina-Sánchez, A.; Bouyer D. H.; Alcantara-Rodriguez, V.; Mafra, C.; Zavala-Castro, J.; Whitworth, T.; Popov, V. L.; Fernández-Salas, I. y D. H. Walker (2005), “Detection of a Typhus Group Rickettsia in *Amblyomma* Ticks in the State of Nuevo León”, *México Ann N Y Acad Sci*, 1063:327-332.
- Mercado, U. M. C. (2010), “Rickettsiosis. Historia y actualidades”, *Inf Microbiol*, 30:25-31.

- Mooser, H. (1929), “Tabardillo, an American Variety of Typhus”, *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 44, Issue 3, 1, marzo, 186-193. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/infdis/44.3.186>.
- Ormsbee, R. A. (1979), “Studies in *Pyroplasmosis hominis* (‘Spotted Fever’ or ‘Tick Fever’ of the Rocky Mountains)”, a review by Louis B. Wilson y William M. Chowning, published in *The Journal of Infectious Diseases*, 1:31-57, 1904, *Reviews of Infectious Diseases*, 1(3):559-562.
- Oliveira K. A.; Pinter, A.; Medina-Sanchez, A.; Boppana, V. D., Wikel, S. K.; Saito, T. B.; Shelite, T.; Blanton, L.; Popov, V.; Teel, P. D.; Walker, D. H.; Galvão Marcio, A. M; Mafra, C. y D. H. Bouyer (), “*Amblyomma imitator* Ticks as Vectors of *Rickettsia rickettsii*”, *México Emerg Infect Dis*, 16(8):1282-1284.
- Ogrzewalska, M.; Machado, M. C.; Rozental, T.; Forneas, D.; Cunha, L. E. y E. R. S. de Lemos (2018), “Microorganisms in Ticks *Amblyomma dissimile* Koch 1844 & *Amblyomma rotundatum* Koch 1844 (Acari: Ixodidae) Collected on Snakes (Reptilia: Squamata: Serpentes) in Brazil”, *Medical & Veterinary Entomology* (in press).
- Parker, R. R. (1933), “Certain Phases of the Problem of Rocky Mountain Spotted Fever: A Summary”, *Archives of Pathology*, 15:398–429.
- Pérez-Osorio, C. E.; Zavala-Velázquez, J. E.; Arias, J. J. y J. E. Zavala-Castro (2008), “*Rickettsia Felis* as Emergent Global Threat for Humans”, *Emerg Infect Dis*, 14: 1019-1023.
- Philip, R.; Casper, E.; Anacker, R.; Cory, J.; Hayes, J. y W. Burgdorfer (1983), “*Rickettsia Bellii* sp. nov: A Tick-Borne *Rickettsia*, Widely Distributed in the United States, that is Distinct from the Spotted Fever y Typhus Biogroups”, *International Journal of Systematic & Evolutionary Microbiology*, 33: 94-106.
- Paddock, C.; Sumner, J.; Comer, J. *et al.* (2004), “*Rickettsia parkeri*: A Newly Recognized Cause of Spotted Fever Rickettsiosis in the United States”, *Clin Infect Dis*, 38:805–11.
- Pacheco, R.; Horta, M. C.; Moraes-Filho, J.; Ataliba, A. C.; Pinter, A. y M.B. Labruna (2007), “Rickettsial Infection in Capybaras (*Hydrochoerus hydrochaeris*) from São Paulo, Brazil: Serological Evidence for Infection by *Rickettsia bellii* y *Rickettsia Parkeri*”, *Biomédica* 27(3):364-371.
- Parola, P.; Paddock, C. D.; Socolovschi, C.; Labruna, M. B.; Mediannikov, O.; Kernif, T.; Abdad, M. Y.; Stenos, J.; Bitam, I.; Fournier, P. E. y D. Raoult (2013), “Update on Tick-borne Rickettsioses around the World: A Geographic Approach”, *Clin Microbiol Rev*, 26:657–702.
- Peniche-Lara, G.; Dzul-Rosado, K.; Pérez-Osorio, C. y J. Zavala-Castro (2015), “*Rickettsia Typhi* in Rodents y *R. felis* in Fleas in Yucatán as a Possible

- Causal Agent of Undefined Febrile Cases”, *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 57(2):129-32.
- Ricketts H. T. (1909), “Some Aspects of Rocky Mountain Spotted Fever as Shown by Recent Investigations”, *Med Rec*, 76:843–55.
- Raoult, D.; Woodward, T. y J. S. Dumler (2004), “The History of Epidemic Typhus”, *Infect Dis Clin North Am*, 18:127–40.
- Pérez T. M.; Guzmán-Cornejo, C.; Montiel-Parra, G.; Paredes-León, R. y G. Rivas (2014), “Biodiversidad de ácaros en México”, *Rev. Mex. Biodivers.*, 85:S399–S407.
- Quintero, V. J. C.; Hidalgo, M. y G. J. D. Rodas (2012), “Rickettsiosis, una enfermedad letal emergente y reemergente en Colombia”, *Universitas Scientiarum*, 17:82-99.
- Sánchez-Montes, S.; Guzmán-Cornejo, C.; León-Paniagua, L. y G. Rivas (2013), “A Checklist of Sucking Lice (Insecta: Phthiraptera: Anoplura) Associated with Mexican Wild Mammals, Including Geographical Records y a Host-parasite List”, *Zootaxa*, 3722:183–203.
- Sánchez-Montes, D.; Ríos-Muñoz, C.; Espinoza-Martínez, D. *et al.* (2016a), “First Report of “*Candidatus Rickettsia amblyommii*” in West Coast of México”, *Ticks y Tick-borne Diseases*, 7:1139–1145.
- Sánchez-Montes, S.; Ríos-Muñoz, C. A.; Espinosa-Martínez, D. V.; Guzmán-Cornejo, C.; Berzunza-Cruz, M. e I. Becker (2016b), “*Rickettsia lusitaniae* Associated with *Ornithodoros yumatensis* (Acari: Argasidae) from Two Caves in Yucatán, México”, *Ticks y Tick-Borne Diseases*, 7:1097–1101.
- Sánchez-Montes, S.; Colunga-Salas, P.; Álvarez-Castillo, L.; Guzmán-Cornejo, C. y G. Montiel-Parra (2018a), “Chewing Lice (Insecta: Phthiraptera) Associated with Vertebrates in México”, *Zootaxa*, 4372:1–109.
- Sánchez-Montes, S.; López-Pérez, A. M; Guzmán-Cornejo, C.; Colunga-Salas, P.; Becker, I.; Delgado-de la Mora, J.; Licona-Enríquez, J. D.; Delgado-de la Mora, D.; Karpathy, S. E.; Paddock, C. D. y Suzán G. (2018b), “*Rickettsia Parkeri* in Dermacentor Parumapertus Ticks, México”, *Emerg Infect Dis*, junio, 24(6):1108-1111.
- Silva-Goytia, R. y A. Elizondo (1952), “Estudios sobre fiebre manchada en México”, II. Parásitos hematófagos encontrados naturalmente infectados, *Rev Med*, 32:278–282.
- SINAVE (2010), “Una enfermedad presente pero olvidada”, vol. 27, núm. 46, semana 46, del 14 al 20 de noviembre.
- (2016), *Boletín Epidemiológico*, Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, Sistema Único de Información, Secretaría de Salud, México, 33:52.



- Silaghi, C.; Beck, R.; Oteo, J.; Pfeffer, M. y H. Sprong (2016), “Neoehrlichiosis: An Emerging Tick-borne Zoonosis Caused by *Candidatus Neoehrlichia Mikurensis*”, *Exp Appl Acarol*, 68(3):279-297.
- Sosa-Gutiérrez, C. G.; Vargas-Sandoval, M.; Torres J. y G. Gordillo-Pérez (2015), “Tick-borne Rickettsial Pathogens in Questing Ticks, Removed from Humans & Animals in México”, *J Vet Sci J Vet Sci*, 17(3):353-360.
- Somolinos d’Ardois, G. (1982), “La epidemia de cocolixlte de 1545 señalada en un códice”, en E. Florescano y E. Malvido (ed.), *Ensayos sobre la historia de las epidemias en México*, Ciudad de México, Instituto Mexicano del Seguro Social, vol. 1, 233.
- Spolidorio, M. G.; Labruna, M. B.; Mantovani, E.; Brandão, P. E.; Richtzenhain, L. J. y N. H. Yoshinari (2010), “Novel Spotted Fever Group Rickettsiosis, Brazil”, *Emerg Infect Dis*, 16:521–523.
- Stafford, J. (1934), “The Challenge of Tabardillo”, *Society for Science y the Public*, 26:692.
- Tinoco-Gracia, L.; Quiroz-Romero, H.; Quintero-Martínez, M. T.; Rentería Evangelista, T. B.; Barreras-Serrano, A.; Romano-Osuna, M.; García Prieto, B. J. y A. M. Escárcega-Ávila (2009), “Prevalencia de infestación de garrapatas (*Rhipicephalus Sanguineus*) en perros y su asociación a factores de riesgo en la zona urbana de Mexicali, Baja California, México”, VIII Congreso Nacional de Parasitología Veterinaria, 26-28 de octubre de 2009, Mérida, Yucatán, México, trabajo 98:242. Disponible en: <http://ampave.org/archivosmemorias/MEMORIASyucatanCONAPAVET2009.pdf>.
- Telford, S. R. y G. H. Goether (2004), “Emerging Tick-borne Infections: Rediscovered & Better Characterized, or Truly ‘new?’”, *Parasitology*, 129:301– 327.
- Valbuena, G. (2010), “Patogénesis de las rickettsiosis en las Américas”, *Rev mvz*, 15(1):2004-2006.
- Wilson, L. B. y W. M. Chowning (1979), “Studies in *Pyroplasmosis hominis* (“Spotted Fever” or “Tick Fever” of the Rocky Mountains)”, *Journal of Infectious Diseases Rev Infect Dis*, mayo-junio, 1(3):540-558.
- Zapata-Marín, R.; Guzmán-Cornejo, C.; Acosta-Gutiérrez, R. et al. (2017), “Detección de bacterias asociadas con ectoparásitos de *Sigmodon toltecus* en la reserva de la biósfera Sierra del Abra Tanchipa, San Luis Potosí”, *Rev Colomb Cienc Pecu*, 30:303.
- Zavala-Castro, J. E.; Zavala-Velázquez, J. E.; Walker, D. H.; Arcila, E. E.; Laviada-Molina, H.; Olano, J. P. y K. R. Dzul-Rosado (2006), “Fatal Human Infection with *Rickettsia Rickettsii*, Yucatán, México”, *Emerging Infectious Diseases*, 12(4):672.

- Zavala-Castro, J. E.; Zavala-Velázquez, J.; Walker, D. H.; Pérez-Osorio, J. y G. Peniche-Lara (2009), "Severe Human Infection with *Rickettsia felis* Associated with Hepatitis in Yucatán, México", *Int J Med Microbiol*, 299:529-33.
- Zavala-Castro, J. E.; Zavala-Velázquez, J. E. y J. E. Sulú Uicab (2009a), "Murine Typhus in Child, Yucatán, México", *Emerg Infect Dis*, 15(6):972-974.
- Zavala-Castro, J. E.; Zavala-Velázquez, J. E.; Peniche-Lara, G. F. y J. E. Sulú Uicab (2009b), "Human Rickettsial Pox, Southeastern México", *Emerg Infect Dis*, 15(10):1665-1667.
- Zavala-Velázquez, J. E.; Yu, X. J. y D. H. Walker (1996), "Unrecognized Spotted Fever Group Rickettsiosis Masquerading as Dengue Fever in México", *The American Journal of Tropical Medicine & Hygiene*, vol. 55, Issue 2, 157–159.
- Zavala-Velázquez, J. E.; Ruiz-Sosa, J. A.; Sánchez-Elías, R. A.; Becerra-Carmona, G. y D. H. Walker (2000), "*Rickettsia Felis*, Rickettsiosis in Yucatán", *Lancet*, 356:1079-80.
- Zavala-Velázquez, J.; Laviada-Molina, H.; Zavala-Castro J.; Pérez-Osorio, C.; Becerra Carmona, G.; Ruiz-Sosa, J. A. *et al.* (2006), "*Rickettsia Felis*, the Agent of an Emerging Infectious Disease: Report of a New Case in México", *Arch Med Res*, 37:419-22.

## CAPÍTULO II

### ALGUNOS ASPECTOS SOBRE EL DENGUE

FRANCISCO J. RAMÍREZ AGUILAR<sup>1</sup>

MIGUEL A. MAZARIEGO ARANA<sup>1</sup>

SARA VÁZQUEZ CORZO<sup>2</sup>

#### RESUMEN

En este capítulo se hablará sobre dengue, una de las enfermedades tropicales del rezago, transmitidas por mosquitos vectores del género *Aedes*, y quizás una de las más importantes en términos económicos. Se abordarán algunas características del virus, como las funciones de las proteínas virales estructurales y no estructurales, los vectores, la transmisión, la inmunopatogénesis, el espectro clínico de las enfermedades que produce, las diversas herramientas diagnósticas de laboratorio, la epidemiología a escala mundial, regional, nacional y estatal, y lo referente a la prevención y el control, que han permitido un mejor entendimiento de la problemática en nuestro país. Hasta noviembre de 2018 se observó que más del 80% del territorio nacional presentó casos de dengue. Dentro de la república mexicana, Chiapas registró cerca del 60% de los casos de dengue grave, y más del 75% de las defunciones. A pesar de los esfuerzos de las autoridades de salud mexicanas, y de todo el conocimiento adquirido, se requiere más colaboración entre las

---

1 Facultad de Ciencias Químicas, Campus IV, Universidad Autónoma de Chiapas, México. Grupo Colegiado Investigación en Ciencias de la Salud.

2 Jurisdicción Sanitaria VII, Instituto de Salud del Estado de Chiapas, México.

instituciones y la sociedad civil para desarrollar mejores estrategias de prevención y control basadas en evidencia científica para disminuir la morbilidad y la mortalidad por esta arbovirosis.

## CARACTERÍSTICAS DEL VIRUS

El virus del dengue (VDEN) pertenece al género *Flavivirus* (del latín *flavus*, “amarillo”), y a la familia *Flaviviridae*. Tiene la capacidad de producir enfermedad en los humanos, y cualquiera de los cuatro serotipos del VDEN puede transmitirse a las personas, a través de la picadura de los mosquitos del género *Aedes* (*Ae*). A partir de criterios biológicos e inmunológicos, se tienen cuatro serotipos diferentes que se designan con los nombres de VDEN-1, VDEN-2, VDEN-3 y VDEN-4. Los cuatro serotipos han emergido a partir de cepas selváticas en los bosques del sudeste asiático (Weaver, 2009).

El VDEN tiene forma esférica y su tamaño oscila entre 40 nm y 60 nm de diámetro. Presenta pequeñas proyecciones superficiales que varían entre 5 nm y 10 nm. El genoma viral es protegido por una nucleocápside circular de simetría poliédrica y consiste en una molécula de ácido ribonucleico (ARN) de cadena única de polaridad positiva; tiene un coeficiente de sedimentación de 42S y un tamaño aproximado de 11 kilobases. Codifica tres proteínas estructurales: la proteína E de envoltura, la M de membrana y la proteína C de cápside, y siete proteínas no estructurales (NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b y NS5) (Rothman, 2004).

## PROTEÍNAS ESTRUCTURALES

La proteína estructural C presenta una estructura secundaria que consiste en cuatro hélices alfa con funciones diferentes. La hélice uno se ubica en el extremo N-terminal de la proteína y está orientada hacia el citoplasma, posee aminoácidos de carácter básico que se unen al ARN genómico recién sintetizado para dar lugar al complejo riboproteico que protege al ARN viral de la degradación. Se ha observado que la

nucleocápside se estabiliza por la interacción de varios homodímeros antiparalelos de la proteína C, que rodean con afinidad y especificidad al ARN viral (Schneemann, 2006). La hélice dos es hidrofóbica y actúa como una bisagra que promueve el acercamiento del ARN viral al resto de la proteína C, que se encuentra anclada a la membrana del retículo endoplásmico. Otras funciones consisten en reclutar gotas lipídicas que favorecen la formación de la partícula viral e interactúa con las proteínas precursora de membrana (PrM) y de envoltura para ayudar a completar el ensamblaje de la partículas virales (Samsa *et al.*, 2005; Ma, 2004; Urbanowski, 2008). Al igual que la hélice dos, las hélices tres y cuatro son hidrofóbicas, y su función es anclar la proteína a la membrana del retículo endoplásmico.

La segunda proteína estructural es la precursora de membrana (PrM) y la M. La primera tiene un peso molecular de 26 kilodaltones ( $\kappa$ Da), y está presente en los viriones inmaduros; junto con la proteína M participa en el proceso de maduración de la partícula viral. La PrM es procesada después de la transducción por la endoproteasa celular furina, que da lugar al péptido pr y a la proteína M (peso molecular de 8  $\kappa$ Da) (Yamashita *et al.*, 2008; Xu *et al.*, 2005; Yao *et al.*, 1997). Un estudio mostró que el péptido pr permanece asociado con el virión hasta que este es secretado al ambiente extracelular (Xu *et al.*, 2005).

La tercera proteína estructural es la E; tiene un peso molecular de 50  $\kappa$ Da y tres dominios, denominados I, II y III; se distribuye sobre la superficie del virus, formando complejos homodiméricos tipo cabeza-cola. Los dominios II y III son determinantes para las interacciones entre el virus y los receptores de las células susceptibles. La proteína E es el principal inmunógeno del virus que permite estimular la respuesta inmune de la persona para la producción de anticuerpos neutralizantes. Se ha observado que las mutaciones y modificaciones postraduccionales de la proteína E que sufre en cada ciclo de replicación pueden afectar la eficiencia de la replicación, el tropismo celular y la virulencia del vDEN (Imbert, 1994; Allison, 1995; Chem *et al.*, 1997; Hung, 1999; Lee, 2000; Lin *et al.*, 2002; Zhang *et al.*, 2004; Stiasny, 2006).

## PROTEÍNAS NO ESTRUCTURALES

La NS1 es una glicoproteína, con funciones no completamente dilucidadas; sin embargo, algunos autores han asociado la NS1 con el ensamblaje y la maduración del virión. La NS3 (helicasa y proteasa viral), en conjunto con la NS5 (ARN polimerasa dependiente de ARN), tienen una función importante en la síntesis de ARN viral. Se conoce muy poco sobre la función de las proteínas NS2a, NS2b, NS4a y NS4b (estas dos últimas son proteínas transmembrana pequeñas) (Lindenbach, 2003). Sin embargo, se conoce que la NS2b, junto con la NS3, forma un complejo esencial para el procesamiento de todos los sitios de corte de las proteínas estructurales y no estructurales.

La proteína NS1 de los *Flavivirus* es una glicoproteína no estructural conservada (~48 kDa) con seis enlaces intramoleculares disulfuro invariantes. Se sintetiza como un monómero, se dimeriza después de la modificación postraduccional en el lumen del retículo endoplásmico; se procesa en la red *trans*-Golgi, y se secreta en el espacio extracelular como una partícula lipoproteica hexamérica (Muller, 2013).

La expresión intracelular de NS1 dentro del lumen del retículo endoplásmico también se requiere para la expresión viral y la síntesis de ARN viral de sentido negativo (Khromykh, 1999; Lindenbach, 1997; Mackenzie, 1996). La delección de NS1 previene la replicación y la infección completamente, aunque la escasez de NS1 de algunos virus puede ser complementada en *trans* por la expresión ectópica de NS1. Los estudios genéticos y bioquímicos sugieren que NS1 interactúa con múltiples proteínas del huésped y las proteínas virales transmembrana NS4a y NS4b (Youn *et al.*, 2012). Tales eventos podrían integrar señales clave o proporcionar componentes necesarios (por ejemplo, lípidos) que faciliten la replicación del ARN en el citoplasma.

La NS1 también tiene funciones de evasión inmune en el espacio extracelular, sobre la superficie de las células, y posiblemente dentro de ellas. La NS1 se une a varias proteínas del complemento (C1q, C1s y C4) (Avirutnan *et al.*, 2010; Silva, 2013) y reguladores (factor H, proteína de unión C4 y clusterina) (Avirutnan, 2011; Krishna, 2009), y antagonizan sus funciones.

## LOS VECTORES

Dentro de los artrópodos de interés en la salud pública, los mosquitos son los más sobresalientes, por su capacidad de transmitir a los humanos diversos agentes etiológicos para producir enfermedades como la malaria, la fiebre amarilla, la filariasis, el dengue, el zika, el chikungunya y otros arbovirus.

El vector principal implicado en la transmisión del vDEN es *Ae. aegypti*, mientras que *Ae. albopictus* es el vector secundario (Huang, 2011). Sobre la base de la clasificación taxonómica de los vectores del dengue en México, se conocen tres variedades de mosquitos: *Ae. aegypti* var. *aegypti*; *Ae. aegypti* var. *formosus*, y *Ae. aegypti* var. *queenslandensis*. La variante *aegypti* es la más distribuida en el mundo y es la que está presente en México y en la que se hará más hincapié; se sabe que la var. *queenslandensis* es parecida a la *aegypti* en casi todos los aspectos. La var. *formosus* está confinada a ciertas regiones africanas y difiere en su taxonomía y biología selvática (ss, 2019).

*Ae. aegypti* se originó en África y su distribución es urbana a través de regiones tropicales de África, Asia, Australia, Pacífico Sur, Américas y algunas partes del Oeste Medio (Mattingly, 1957). Por otro lado, *Ae. albopictus* es originario del sudeste asiático, y su introducción en el continente americano fue a través de Estados Unidos de Norteamérica, en agosto de 1985 (CDC, 1986; Gratz, 2004). En la actualidad, el vector está presente en México, Guatemala, Honduras, Cuba, República Dominicana, Brasil y Bolivia (Ibañez-Bernal, 1994; Estrada-Franco, 1995). En México, el vector se ha dispersado a Tamaulipas, Coahuila, Nuevo León, Morelos, Quintana Roo y Chiapas (Ibañez-Bernal, 1994; Rodríguez-Tovar, 1994; Casas-Martínez, 2003).

El ciclo de vida de *Ae. aegypti* presenta dos fases, y se completa en diez días en condiciones ideales de temperatura y alimentación. La fase acuática comprende las etapas de huevo, larva y pupa, mientras que la terrestre a la etapa adulta (Salvatella, 1996). Se ha observado que entre las 16-20 h la actividad de oviposición de *Ae. aegypti* es más frecuente (Estallo, 2011). Los huevos miden ~1 mm de longitud, inicialmente son blancos y se oscurecen alrededor de las 2 h (Service, 2012). Después

de 11-13 h de la oviposición (25°C), se formará una estructura larvaria que ayudará a la apertura de la cáscara del huevo para favorecer la eclosión (Rezende *et al.*, 2008). Una característica de los huevos de *Ae. aegypti* es que pueden resistir la sequía y bajas temperaturas, y pueden mantenerse viables desde meses hasta más de un año (Service, 2012). Los mosquitos de *Ae. aegypti* prefieren como hábitats larvarios floreros, cubetas, tambos, tanques y otros recipientes con agua limpia, sea adentro o alrededor del hogar; las llantas también son frecuentes (Novak, 1992). La etapa adulta de *Ae. aegypti* está especializada en la alimentación, la reproducción y la dispersión; los mosquitos son negros con diseños blanco-plateados en el dorso del tórax, presentan un anillo en tarsos, tibia y fémures de las patas (Salvatella, 1996; Balta, 1997).

La hembra de *Ae. aegypti* es hematófaga y desarrolla su ciclo biológico donde habita el humano, debido a que es su fuente de alimentación. Los machos se alimentan de néctares de plantas. La picadura de las hembras se registra con mayor frecuencia en periodos de baja intensidad de luz solar, regularmente entre las 6-8 h y entre las 17-19 h; sin embargo, pueden picar a cualquier hora del día, y eso depende de las necesidades alimenticias del vector y de la disponibilidad de una fuente de alimento (Harrington, 2001). Los mosquitos adultos sobreviven entre 15-30 días; las condiciones ambientales (temperatura humedad, latitud, etcétera) pueden afectar los rangos del ciclo de vida y los sitios de reposo. Los machos se pueden desplazar hasta unos 80 m, mientras que las hembras lo hacen en un radio promedio de 40-60 m entre las viviendas, aunque pueden desplazarse hasta los 100 m durante toda su vida, y pueden permanecer en la misma vivienda donde emergieron (Hoyos-Rivera, 2010).

## TRANSMISIÓN DEL VIRUS

El ciclo silvestre y el urbano son fundamentales en la dinámica de transmisión de cualquiera de los cuatro serotipos del vDEN. El ciclo selvático involucra a primates no humanos y a mosquitos del género *Aedes*, y ha sido documentado en el este de África y la península de Malasia (Vasi-



laski, 2011). En el ciclo urbano, los humanos son los únicos hospederos definitivos donde el virus puede replicarse (Whitehead, 2007).

La infección por dengue comienza cuando el mosquito se alimenta de sangre del huésped y el virus es introducido y se dirige al torrente sanguíneo y se disemina hacia distintos órganos diana, como nódulos linfáticos locales e hígado. La glicoproteína E del virus se une a la célula permisiva a través de receptores celulares, como el receptor para laminina LAMR1 (Tio, 2005; Nelson *et al.*, 2008), la proteína de adhesión celular ICAM-3 o DC-SIGN (CD29) (Tassaneetrithep *et al.*, 2003), y con proteoglucanos, como el heparán sulfato (Germi *et al.*, 2002), que median la unión y la posterior endocitosis del virus. Después, la vesícula endocítica se acidifica, la nucleocápside entra al citoplasma y el genoma viral es liberado para iniciar los procesos de traducción y replicación. El ARN viral es monocatenario de polaridad positiva, con un solo marco de lectura que da lugar a un polipéptido procesado en el retículo endoplásmico por proteasa celulares y la actividad NS3pro, que libera de forma ordenada las proteínas C, PrM/M y E, y las proteínas no estructurales NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B y NS5, responsables de la replicación del genoma y el ensamblaje viral (Lindebach, 2007). La replicación viral no es un proceso bien clarificado; sin embargo, *in vitro* se han encontrado tres especies de ARN (20S, 20/28S y 40S) implicados en la replicación del vDEN (Lindebach, 2007). En la traducción, el polipéptido recién formado es acompañado por las proteínas chaperonas BiP, calnexina y calreticulina; posteriormente, cada una de las proteínas virales se organiza en la membrana del retículo endoplásmico, y es procesada por proteasas como la furina, la signalasa o la NS3pro, para ser modificadas después de la transducción (Heaton *et al.*, 2010; Qi, 2008; Limjindaporn *et al.*, 2010).

La interacción del ARN genómico y la proteína C en presencia de pequeñas gotas de lípidos da lugar al proceso de ensamblaje; sobre este primer complejo se adicionan las proteínas PrM/M y E inmersas en la membrana del retículo endoplásmico. La etapa de maduración consta de dos etapas; las proteínas PrM/M y E se organizan de manera heterodimérica, la primera cubre a la segunda, lo que da un aspecto rugoso de la partícula viral inmadura. En el segundo paso, la partícula inmadura

transita desde el retículo endoplásmico hasta el aparato de Golgi (regiones *cis* y *trans*), donde se produce maduración; ahí la proteína E sufrirá un conjunto de cambios conformacionales y rotacionales que generarán homotrímeros antiparalelos que darán a la partícula viral un aspecto liso. La acción de la proteasa furina sobre la proteína PrM/M dará lugar al péptido pr y a la proteína M. Esta última modificación estabiliza los homotrímeros de E y mantiene unido al péptido pr. Cuando se libera el virus, el pH neutro del espacio extracitoplásmico induce el desprendimiento del péptido pr y la proteína E adquiere la conformación final que puede ser reconocida por los receptores de células sanas adyacentes para iniciar otro ciclo replicativo (Urbanoswky, 2008; Limjindaporn *et al.*, 2009; Elshuber, 2003; Perera, 2008).

Después de que el virus se replica, es liberado nuevamente al torrente sanguíneo. Cuando el mosquito vuelve a alimentarse ingiriendo la sangre que contiene el virus para replicarse en la zona embrionaria del tubo digestivo, los ovarios, el tejido nervioso y el cuerpo graso para difundirse a la cavidad corporal y posteriormente infectar glándulas salivales, donde se replica. Al término de este período de incubación extrínseco, el virus se puede transmitir a otros seres humanos por la picadura y la subsiguiente alimentación del mosquito (OMS, 2009; Acosta-Bas-Bas, 2005).

Existen diversos factores que pueden influir en la dinámica de la transmisión del virus, incluidos factores ambientales y climáticos, interacciones entre huéspedes y patógenos, y factores inmunológicos de la población (por ejemplo la inmunidad de rebaño). El clima influye directamente en la biología de los vectores y, por esa razón, su abundancia y distribución es un factor determinante en la epidemiología de las enfermedades transmitidas por vectores (OMS, 2009).

## INMUNOPATOGENESIS

El mecanismo inmunopatogénico de la infección por el VDEN es muy complejo. Actualmente este mecanismo no se conoce con exactitud; sin embargo, se han propuesto varias hipótesis para explicar por qué un paciente puede llegar a desarrollar formas graves de esta enfermedad. Una de ellas es la infección mediada por anticuerpos dependientes que se formuló para explicar el dengue hemorrágico (DH) y el síndrome de choque por dengue (SCD), ocurrido en pacientes que padecían una segunda infección por el virus del dengue, pero con un serotipo diferente a la infección primaria (Acosta-Bas, 2005).

Esta hipótesis explica que cantidades subneutralizantes de inmunoglobulinas del tipo IgG no protegen frente a una infección con un segundo serotipo diferente al de la primera infección con el virus, y, por el contrario, al tener contacto con el segundo serotipo forman complejos virus-anticuerpo que facilitan la entrada del virus por medio de los receptores Fc de las células monocíticas (Maguiña, 2005). Como resultado de este fenómeno se infecta un mayor número de monocitos, los virus comienzan a replicarse dentro de estas células y empobrecen su membrana celular, lo cual ocasiona que se liberen sustancias vasoactivas como bradiquina, histamina, sustancias activadoras del complemento, citocinas y otras, que llevan al aumento de la fragilidad capilar y dan como consecuencia la salida de plasma del espacio intravascular al extravascular (Acosta-Bas, 2005).

También se ha demostrado la activación del sistema complemento en el DH, y se pueden encontrar, en los casos graves, concentraciones altas de C3 y C1q; se plantea como explicación que los complejos virus anticuerpos circulantes serían los que activan la reacción en cascada del complemento (Maguiña, 2005).

Otros autores avalan la hipótesis de la activación de los linfocitos T y la producción de citocinas como factores importantes en la patogénesis del DH, ya que después de una primera infección con el virus existen clones de linfocitos T de memoria TCD4+ y TCD8+, cuyos niveles de activación se han visto elevados en el DH provocado por una segunda infección (Guzmán, 2008).

La virulencia de la variante del virus es una hipótesis alternativa para explicar los mecanismos patógenos del DH y el SCD. Hay serotipos del virus cuya virulencia se potencia en los paseos sucesivos del mosquito al hombre y del hombre al mosquito; se ha demostrado que hay más riesgo de desarrollar DH y SCD en una infección secundaria por el serotipo 2, comparado con los otros serotipos (Acosta-Bas, 2005; Huang-Yao, 2008).

Dentro de la patogénesis del dengue es posible que se observen anticuerpos autorreactivos debido a mimetismo molecular entre componentes propios y proteínas virales E y NS1 que tienen una reacción cruzada contra factores de coagulación y plaquetas, esta puede ser una de las explicaciones de la trombocitopenia en pacientes que desarrollan DH (Guzmán, 2008).

Otras características del hospedero, como la edad, el estado nutricional, los factores genéticos e inmunológicos, pueden contribuir al desarrollo de las formas graves de la enfermedad (Guzmán, 2008).

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El espectro clínico de la infección por virus del dengue puede variar desde signos y síntomas leves hasta cuadros más complicados de la enfermedad. Los cuadros clínicos conocidos como principales en la infección por dengue son la fiebre por dengue, fiebre hemorrágica por dengue, también conocido como DH, el cual puede llevar a un cuadro más grave conocido como SCD. Los cuatro serotipos del virus pueden causar las distintas manifestaciones clínicas (Guzmán, 2008). De acuerdo con la nueva clasificación para dengue de la Organización Mundial de la Salud (OMS), y basados en los signos y síntomas de la enfermedad, lo que antes fueron dengue clásico, DH y SCD, ahora se denominan dengue sin signos de alarma (DSSA), dengue con signos de alarma (DCSA) y dengue grave (DG), respectivamente.

El DSSA es una afección de corta duración y relativamente benigna; los síntomas se dan por un comienzo de fiebre que puede alcanzar hasta los 40°C, que dura entre tres y siete días, la fiebre suele estar acompa-

ñada de otros síntomas, como: dolor intenso de cabeza, dolor retrocular, dolor muscular y articular (tobillos, codos y rodillas), dolor abdominal, pérdida de apetito, vómito, y manifestaciones dérmicas, como enrojecimiento de la piel y erupciones cutáneas. Las hemorragias no son comunes en el DC; sin embargo, se pueden presentar sangrados leves de nariz y encías, así como hemorragias menores gastrointestinales. La mayoría de los pacientes tienen una pronta recuperación sin complicaciones (Gurugama, 2010). En un estudio publicado en 2016 se observó que la edad, el exantema y el prurito fueron factores de riesgo para desarrollar fiebre por dengue (Ramírez-Aguilar, 2016).

El DCSA es otra forma clínica de mayor gravedad, ya que la alteración principal y característica es la extravasación de plasma. Al principio el paciente tiene una fiebre indistinguible de la del DSSA con signos y síntomas no específicos; sin embargo, el periodo crítico comienza cuando la fiebre y la temperatura disminuyen, empiezan a manifestarse alteraciones en la circulación sanguínea, hemoconcentración causada por la extravasación de plasma acompañada de trombocitopenia, al igual que derrames serosos (pleural, ascítico o pericárdico) e hipotensión, y también suele presentarse hematemesis y otras hemorragias de consideración clínica grave, lo que pone al paciente en riesgo inminente de morir (Martínez, 2006).

La complicación más temida en una infección por dengue es el desarrollo de DG; dicho síndrome se define como la existencia de un cuadro de DH con manifestaciones agregadas de falla circulatoria, tales como presión arterial disminuida, pulso rápido y débil, cianosis entre otros. El choque hipovolémico suele presentarse entre el tercer y el séptimo día de la enfermedad, y la duración es usualmente corta, si no se administra un tratamiento adecuado el paciente puede morir dentro de las 8-24 h (Hoyos, 2010).

## DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

En la actualidad existe una variedad de herramientas diagnósticas con diferentes sensibilidad y especificidad, que se pueden utilizar para el

diagnóstico de laboratorio de dengue. Es importante conocer los tiempos que comprenden las etapas aguda y convaleciente de la enfermedad para desarrollar el método de laboratorio correcto. También hay que tomar en cuenta las características de la muestra biológica antes de procesarla, y lo relacionado con el control de calidad interno y externo del diagnóstico de laboratorio de dengue, de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana NOM-032-SSA-2014, para la vigilancia epidemiológica, la promoción, la prevención y el control de las enfermedades transmitidas por vectores, para el caso de México.

El diagnóstico por laboratorio es fundamental para la atención clínica, la confirmación de los casos y el diagnóstico diferencial con otras enfermedades infecciosas, actividades de vigilancia, control de brotes, patogénesis, investigación académica, desarrollo de vacunas y pruebas clínicas. Se han elaborado métodos de diagnóstico de laboratorio para apoyar al paciente y el control de la enfermedad (OMS, 2009).

Dentro de los métodos más usados para el diagnóstico de dengue se encuentran el diagnóstico molecular por RT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa, previa retrotranscripción), el aislamiento viral y el diagnóstico serológico (Ospina, 2004). La selección del método depende del propósito para el cual se realizan las pruebas, el tipo de laboratorio, la experiencia, los conocimientos técnicos disponibles, los costos y el tiempo de recolección de las muestras (OMS, 2009).

El aislamiento viral y la RT-PCR son los métodos más específicos para confirmar una infección por dengue; sin embargo, muchos laboratorios no lo tienen disponible, ya que requiere instalaciones y equipos muy caros.

Las pruebas serológicas son las usadas más comúnmente, debido a su fácil realización y bajo costo, comparado con la RT-PCR y el aislamiento viral. Las pruebas más usadas para serología son: inhibición de la aglutinación, fijación del complemento, neutralización y captura de anticuerpos a través de ensayos inmunoenzimáticos (ELISA).

Dentro de los métodos serológicos para diagnóstico de dengue el método de ELISA de captura de IgM contra dengue se ha constituido uno de los más importantes y útiles para el diagnóstico de dengue (Guzmán, 2002). Los ensayos inmunoenzimáticos para captura de proteínas

estructurales como NS1 y NS5 también han mostrado ser de gran utilidad. Existen ensayos inmunocromatográficos para NS1 contra dengue que han mostrado una sensibilidad mayor del 75% y una especificidad del 100% (Dussart *et al.*, 2008).

El principio de la técnica se basa en la captura de anticuerpos IgM específicos para dengue por medio de anticuerpos anti IgM humana. Los anticuerpos capturados reaccionan al agregar una mezcla de antígenos del virus del dengue; posteriormente se agrega otra inmunoglobulina específica para dengue acoplada a una enzima, el cual reacciona con el antígeno agregado posteriormente; al agregar un sustrato específico a la enzima, este será degradado, lo que se traduce en un cambio de color en las muestras positivas (Balmaseda, 2002).

La ELISA de captura de IgM es un método rápido, sencillo y económico, tiene una sensibilidad que oscila entre 90-98%. El suero, la sangre en papel filtro y la saliva son muestras que se pueden usar para la detección de IgM, si son tomadas en un periodo apropiado (OMS, 2009). Los resultados deben interpretarse con cuidado, porque dependen en gran medida del momento en que se tome la muestra y del tipo de infección que presenten las personas afectadas (Balmaseda, 2002).

Recientemente se ha desarrollado un sistema visual de tira reactiva que permite la detección de anticuerpos IgM en 5 o 10 minutos. El sistema se basa en una cromatografía, y su sensibilidad ha oscilado en 45-100%, variaciones que se han atribuido al momento de la enfermedad en que se toma la muestra sanguínea (Martínez, 2009).

#### ESPECIFICACIONES DE UNA PRUEBA IDEAL PARA EL DIAGNÓSTICO TEMPRANO DE DENGUE (PEELING *ET AL.*, 2010):

- Distinguir el dengue de otras enfermedades con manifestaciones clínicas similares (malaria, leptospirosis, tifoidea y chikungunya)
- Alta sensibilidad durante la fase aguda de la infección
- Resultados rápidos
- Barato
- Fácil uso
- Estable a temperatura mayor de 30 °C, si es necesario

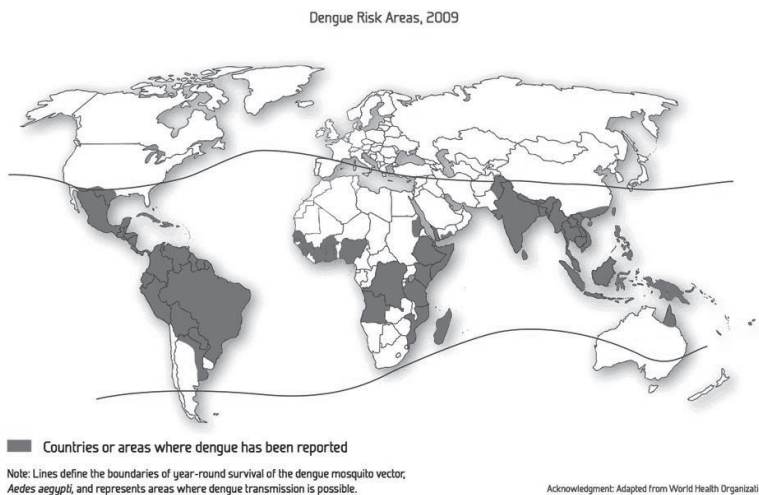
## VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA E INVESTIGACIÓN DE BROTES

- Prioridad primaria
  - Diagnóstico positivo lo más pronto posible después del comienzo de los síntomas
  - Alta especificidad
  - Determinación del serotipo del virus
- Prioridad secundaria
  - Capacidad de distinguir entre infección primaria y secundaria
  - Alto rendimiento
  - Caducidad larga

## EPIDEMIOLOGÍA

El dengue es una enfermedad que, por la distribución geográfica de los vectores, ha provocado la reemergencia e hiperendemicidad en muchos de los países de mundo (figura 1). La enfermedad está presente en más de 100 países de África, las Américas, el Mediterráneo oriental, Asia Sudoriental, y el Pacífico occidental. Antes de 1970 solo nueve países habían sufrido epidemias de DH, cifra que en 1995 se había multiplicado por más de cuatro veces; a medida que la enfermedad se propaga a nuevas zonas, no solo aumenta el número de casos, sino también se están produciendo brotes explosivos de la enfermedad (OMS, 2009).





**Figura 1.** En color gris se observan los países o áreas en riesgo de transmisión del dengue (oms, 2009).

Las cifras más recientes a escala mundial sobre la distribución mundial y la carga del dengue muestran que anualmente se producen 390 millones de infecciones por dengue, de las cuales, 96 millones son infecciones aparentes con algún nivel de gravedad clínica o subclínica (Bhatt *et al.*, 2013). En otro estudio sobre dengue se estima que 3,900 millones de personas de más de 128 países están en riesgo de infección por este flavivirus (Brady *et al.*, 2012).

En la región de las Américas, durante 2015 (semana epidemiológica 21), la Organización Panamericana de la Salud (ops) registró en suma 1,206,172 casos de dengue en todo el continente (merece destacar que no existen datos actualizados al 2018). La subregión del Cono Sur contribuyó con 1,054,188 casos de dengue (87% de todos los casos del continente) [Brasil (1,021,004) y Paraguay (30,749) fueron los países que más casos aportaron], la subregión andina aportó 75,698 casos (Colombia y Perú contribuyeron con 43,228 y 20,698 casos, respectivamente), la subregión norte y Centroamérica aportó 72,683 casos, aquí México (30,497) y Honduras (20,471) fueron los países con el mayor número de

casos. Las subregiones Caribe-hispano (2,426) y Caribe inglés-francés-holandés (1,177) fueron las que menos casos aportaron (OPS, 2018).

Existe la posibilidad de que los casos de dengue en el mundo, sean mayores que los registrados aquí, debido a que es una tarea casi imposible procesar por laboratorio clínico, todas las muestras biológicas de pacientes febriles con sospecha de dengue, y en muchos casos las infecciones secundarias por esa arbovirosis tienden a ser inaparentes, sobre todo en áreas geográficas con circulación de más de un serotipo de dengue.

Más recientemente, y empleando la nueva clasificación de dengue de la OMS, para la semana epidemiológica 46 (corte del 19 de noviembre de 2018), en México se han registrado 10,567 casos confirmados de dengue, de los cuales 6,824 fueron casos de DSSA, 3,014 casos de DCSA y 729 casos de DG; hasta esa fecha se han registrado 36 defunciones. El comportamiento epidemiológico de dengue para el cierre de 2017 fue diferente, pues en total se registraron 14,490 casos confirmados de dengue (11,560 casos de DSSA, 2,548 casos de DCSA, 382 casos de DG y 65 defunciones). Del total de casos confirmados (10,567) para México (semana epidemiológica 46 del 2018), Chiapas contribuyó con casi el 30% (3,127) de casos de dengue confirmados acumulados para esa fecha; la entidad chiapaneca también se distinguió por ocupar el primer lugar; el segundo y tercer lugar lo ocuparon los estados de Veracruz y Jalisco, con 2,251 y 2,017 casos de dengue confirmados acumulados. De los 3,127 casos confirmados acumulados para Chiapas, 719, 1,975 y 433 correspondieron a las categorías de DSSA, DCSA y DG, respectivamente. De los 729 casos de DG para México, cerca del 60% (433) lo aportó Chiapas (ss, 2018).

Para la semana epidemiológica 46 de 2018, el 84.4% (27/32) del territorio nacional tenía la presencia de al menos un serotipo del virus del dengue. Los estados de Aguascalientes, Campeche, Chihuahua Distrito Federal y Tlaxcala no mostraron circulación de ninguno de los cuatro serotipos de dengue. En 25, 23, 8 y 3 estados de la república mexicana se observó la circulación de los serotipos de vDEN-1, vDEN-2, vDEN-3 y vDEN-4, respectivamente. Solamente en Chiapas y Veracruz se determinó la circulación de los cuatro serotipos del dengue. Del total de aislamientos virales de vDEN-1 (3,063), vDEN-2 (2,647), vDEN-3 (57)

y VDEN-4 (4) para el país, Chiapas contribuyó con el 0.36% (11/3,063), el 33% (872/2,647), el 51% (29/57) y el 25% (1/4), respectivamente. Al corte del 19 de noviembre de 2018, Chiapas registró el 78% (26/36) de defunciones por dengue de todo el país (ss, 2018).

Dentro del canal endémico para dengue de 2018 (hasta la semana epidemiológica 46), los municipios de Arriaga (40/719 casos de DSSA y 166/2,408 casos de DCSA más DG) y Huixtla (15/719 casos de DSSA y 167/2,408 casos de DCSA más DG) se ubicaron en zona epidémica, mientras que Tuzantán (8/719 casos de DSSA y 81/2,408 casos de DCSA más DG) y Frontera Hidalgo (5/719 casos de DSSA y 33/2,408 casos de DCSA más DG) estuvieron en zona de alarma (ss, 2018).

De acuerdo con las cifras de 2018, la entidad chiapaneca fue una de las áreas geográficas más importantes de la república mexicana para el desarrollo de DG (~60%) y defunciones (78%) por esa causa. Lo anterior justifica fuertemente que en México se debe seguir trabajando en diversos aspectos epidemiológicos sobre la enfermedad para contribuir a mejorar las estrategias de prevención y control.

## PREVENCIÓN Y CONTROL

Frente al agravamiento de la situación epidemiológica internacional, previsto para las próximas décadas, los países y las organizaciones internacionales implementan diferentes iniciativas, adaptadas a la situación local concreta, con el objetivo de prevenir y controlar las epidemias de dengue.

La estrategia propuesta por la oms en 1995 para frenar la transmisión del dengue, basada en la centralización y la coordinación de los esfuerzos nacionales, se vio reforzada en 2002 con la aprobación de una resolución sobre la prevención y el control del dengue y del DH, aprobada en la 55ª Asamblea Mundial de Salud. La estrategia internacional propuesta consta de cinco elementos fundamentales (Guzmán, 2006):

- Control selectivo e integrado del vector con la participación de la comunidad y con respaldo intersectorial

- Vigilancia activa de la enfermedad mediante el diagnóstico de laboratorio y la vigilancia entomológica
- Preparación de las condiciones para el enfrentamiento de las situaciones de emergencia
- Desarrollo de capacidades y el adiestramiento de los recursos humanos
- Investigación sobre métodos efectivos y eficaces de control del vector.

Uno de los puntos más importantes de la estrategia mundial propuesta es el control del vector transmisor del dengue; en la actualidad existe una variedad de métodos de control del mosquito *Aedes* dentro de los cuales se encuentran los siguientes incisos (Parks, 2004):

- a. Medidas de saneamiento ambiental para reducir los criaderos de mosquitos, tales como manejo de los recipientes de almacenamiento de agua, abastecimientos de agua mejor diseñados y fiables, y reciclaje de residuos sólidos tales como neumáticos desechados, botellas y latas.
- b. Métodos biológicos para matar o reducir la fase larvaria de mosquitos en los recipientes de agua.
- c. Métodos químicos contra las etapas acuáticas del mosquito para uso en los recipientes de almacenamiento de agua.
- d. Métodos químicos dirigidos contra los mosquitos adultos, tales como la aplicación espacial de insecticidas y aplicaciones residuales.
- e. Protección personal mediante el uso de repelentes, vaporizadores y espirales contra mosquitos, así como tela metálica para ventanas y puertas, cortinas y mosquiteros tratados con insecticida.

Otro elemento importante que continuará contando con el apoyo de la OMS y la OPS es la implementación de la metodología de comunicación para lograr cambios de conducta (COMBI), el cual dará una mayor sostenibilidad a las acciones de prevención y control. Hasta el momento, veintidós países han recibido capacitación en el uso de esta metodología, y se implementan planes específicos dirigidos a lograr la adecuada manipulación y la limpieza de los contenedores domésticos de agua, la eliminación de los neumáticos inservibles y de desechos sólidos, y el

aumento de la capacidad de reconocimiento de la enfermedad, tanto por el personal médico como por el mismo paciente y la comunidad. Según los resultados preliminares disponibles, estos planes han contribuido a fortalecer los programas nacionales mediante la participación activa de la comunidad y de otros actores sociales (Roses, 2007).

## REFERENCIAS

- Acosta-Bas, C. e I. Gómez-Cordero (2005), “Biología y métodos diagnósticos del dengue”, *Biomédica*, 16:113-117.
- Allison, S.; Schalich, J.; Stiasny, K.; Mandl, C.; Kunz, C. y F. Heinz (1995), “Oligomeric Rearrangement of Tick-borne Encephalitis Virus Envelope Proteins Induced by an Acid pH”, *J Virol*, 69:695-700.
- Avirutnan, P.; Fuchs, A.; Hauhart, R. E.; Somnuk, P.; Youn, S.; Diamond, M. S. *et al.* (2010), “Antagonism of the Complement Component C4 by Flavivirus Nonstructural Protein ns1”, *J Exp Med*, 207(4):793-806.
- Avirutnan, P.; Hauhart, R. E.; Somnuk, P.; Blom, A. M.; Diamond, M. S. y J. P. Atkinson (2011), “Binding of Flavivirus Nonstructural Protein ns1 to C4b Binding Protein Modulates Complement Activation”, *J Immunol*, 187(1):424-433.
- Balmaseda Hechavarria, A.; Matute, M. L. y P. L. Mira Gómez (2002), *Manual de procedimientos de técnicas para el diagnóstico del dengue*, OPS/OMS.
- Balta, R. (1997), *Guía práctica para la identificación de Aedes aegypti*, Ministerio de Salud, Lima, Perú, 24. Disponible en: <https://repositorio.ins.gob.pe/xmlui/bitstream/handle/INSNS/138/CNSNSP-0007.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Consultado: 15 de enero de 2019.
- Bhatt, S.; Gething, P. W.; Brady, O. J.; Messina, J. P.; Farlow, A. W.; Moyes, C. L. *et al.* (2013), “The Global Distribution & Burden of Dengue”, *Nature*, 496:504-507.
- Brady, O. J.; Gething, P. W.; Bhatt, S.; Messina, J. P.; Brownstein, J. S.; Hoen, A. G. *et al.* (2012), “Refining the Global Spatial Limits of Dengue Virus Transmission by Evidence-based Consensus”, *PLoS Negl Trop Dis*, 6:e1760. doi:10.1371/journal.pntd.0001760.
- Casas-Martínez, y J. L. Torres-Estrada (2003), “First Evidence of *Aedes albopictus* (Skuse) in Southern Chiapas, México”, *Emerging Infectious Diseases*, 9(5):606-607.

- Centers for Diseases Control y Prevention (1996), “*Aedes albopictus* Infestation”, United States, Brazil, *MMWR*, 35(31):493-495.
- Chem, Y.; Maguire, T.; Hileman, R.; Fromm, J.; Esko, J.; Linhardt, R. *et al.* (1997), “Dengue Virus Infectivity depends on Envelope Protein Binding to Target Cell Heparin Sulfate”, *Nat Med*, 3:866-71.
- Dussart, P.; Petit, L.; Labeau, B.; Bremand, L.; Leduc, A.; Moua, D. *et al.* (2008), “Evaluation of Two New Commercial Tests for the Diagnosis of Acute Dengue Virus Infection Using ns1 Antigen Detection in Human Serum”, *PLoS Negl Trop Dis*, 2(8):e280. doi:10.1371/journal.pntd.0000280.
- Elsuhuber, S.; Allison, S. L.; Heinz, F. y C. Mandl (2003), “Cleavage of Protein prM is Necessary for Infection of BHK-21 Cells by Tick-borne Encephalitis Virus”, *J Gen Virol*, 84:183-91.
- Estrada-Franco, J. G. y J. Craig (1995), “Biology, Disease Relationship & Control of *Aedes Albopictus*”, *Pan American Health Organization*, núm. 42.
- Gratz, N. (2004), “Critical Review of The Vector Status of *Aedes albopictus*”, *Medical & Veterinary Entomology*, 18:215-217.
- Gurugama, P.; Garg, P.; Perera, J.; Wijewickrama, A. y S. L. Seneviratne (2010), “Dengue Viral Infections”, *Indian Journal Dermatology*, 55:68-78.
- Guzmán, M. G.; García, G. y G. Kouri (2006), “Dengue & Dengue Hemorrhagic Fever: Research Priorities”, *Rev Panam Salud Pública*, 19(3):204-15.
- ; ——— y ——— (2008), “Dengue y fiebre hemorrágica del dengue, un problema de salud mundial”, *Revista Cubana de Medicina Tropical*, 60(1):5-16.
- Harrington L. y J. Edman (2001), “Indirect Evidence againts Delayed “Skip-oviposition” Behavior by *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) in Thailand”, *Journal of Medical Entomology*, 38(5):641-645.
- Heaton, N. S.; Perera, R.; Berger, K. L.; Khadka, S.; Lacount, D. J.; Kuhn, R. J. *et al.* (2010), “Dengue Virus Nonstructural Protein 3 redistributes Fatty Acid Synthase to Sites of Viral Replication y Increases Cellular Fatty Acid Synthesis”, *Proc Natl Acad Sci*, 107:17345-50.
- Hoyos Rivera, A. y A. Rodríguez Pérez (2010), “Actualización en aspectos epidemiológicos y clínicos del dengue”, *Revista Cubana Salud Pública*, 36(1):149-164.
- Huang, Y.-M. (2011), “Contributions to the Mosquito Fauna of Southeast Asia. xiv. The Subgenus *Stegomyia* of *Aedes* in Tropical Medicine & Health”, 39(4), Supplement.
- Huan-Yao, L.; Kao-Jean, H.; Yee-Shin, L.; Train-Ming, Y.; Hsiao-Sheng, L. y L. Ching-Chuang (2008), “Inmunopathogenesis of Dengue Fever”, *American Journal of Infectious Diseases*, 4(1):1-9.

- Hung, S.; Lee, P.; Chen, H.; Chen, L.; Kao, C. y C. King (1999), "Analysis of the Steps Involved in Dengue Virus Entry into Host Cells", *Virology*, 257:156-67.
- Ibañez-Bernal, S. y C. Martínez-Campos (1994), "*Aedes albopictus* in México", *J Am Mosq Control Assoc*, 10:231.232.
- Imbert, J.; Guevara, P.; Ramos-Castañeda, J.; Ramos, C. y J. Sotelo (1994), "Dengue Virus infects Mouse Cultured Neurons but not Astrocytes", *J Med Virol*, 42:228-33.
- Khromykh, A. A.; Sedlak, P. L. y E. G. Westaway (1999), "Trans-complementation Analysis of the Flavivirus Kunjin ns5 Gene reveals an Essential Role for Translation of its N-terminal Half in RNA Replication", *J Virol*, 73(11):9247-9255.
- Krishna, V. D.; Rangappa, M. y V. Satchidanandam (2009), "Virus-specific Cytolytic Antibodies to Nonstructural Protein 1 of Japanese Encephalitis Virus Effect Reduction of Virus Output from Infected Cells", *J Virol*, 83(10):4766-4777.
- Lee, E. y M. Lobigs (2000), "Substitution at the Putative Receptor-Binding Site of an Encephalitic Flavivirus alter Virulence & Host Cell Tropism & reveal a Role for Glycosaminoglycans in Entry", *J Virol*, 74:8867-75.
- Limjindaporn, T.; Wongwiwat, W.; Noisakran, S.; Srisawat, C.; Netsawang, J.; Puttikhunt, C. *et al.* (2009), "Interaction of Dengue Virus Envelope Protein with Endoplasmic Reticulum-resident Chaperones facilitates Dengue Virus Production", *Biochem Biophys Res Commun*, 379:196-200.
- Lin, C.; Lei, H.; Shiau, A.; Liu, H.; Yeh, T.; Chen, S. *et al.* (2002), "Endothelial Cell Apoptosis Induced by Antibodies against Dengue Virus Nonstructural Protein 1 Via Production of Nitric Oxide", *J Immunol*, 169:657-64.
- Lindenbach, B.; Thiel, H. y C. Rice (2007), "Flavivirus: The Virus & their Replication", en D. Knipe y Peter Howley, *Fields Virology*, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1101-1152.
- Lindenbach, B. D. y C. M. Rice (1997), "Trans-complementation of Yellow Fever Virus ns1 reveals a Role in Early RNA Replication", *J Virol*, 71(12):9608-9617
- Lindenbach, B. D. y C. M. Rice (2003), "Molecular Biology of Flaviviruses", *Adv Virus Res*, 59:23-61.
- Ma, L.; Jones, C.; Groesch, T.; Kuhn, R. y C. Post (2004), "Solution Structure of Dengue Virus Capsid Protein reveals Another Fold", *Proc Natl Acad Sci USA*, 101:3414-9.

- Mackenzie, J. M.; Jones, M. K. y P. R. Young (1996), "Immunolocalization of the Dengue Virus Nonstructural Glycoprotein ns1 suggests a Role in Viral RNA Replication", *Virology*, 220(1):232-240.
- Maguiña Vargas, C.; Osoreo Pengle, F.; Suárez Ognio, L.; Soto Arquíñigo, L. y K. Pardo Ruíz (2006), "Dengue clásico y hemorrágico: una enfermedad emergente y reemergente en el Perú", *Rev Med Hered*, 16(2):120-140.
- Martínez Torres, E. (2006), "La prevención de la mortalidad por dengue: un espacio y un reto para la atención primaria de la salud", *Revista Panamericana de Salud Pública*, 20(1):60-74.
- Martínez Vega, R. A.; Díaz Quijano, F. A.; Coronel Ruiz, C.; Yebrail Gómez, S. y L. A. Villar Centeno (2009), "Evaluación de la utilidad de la prueba rápida de casete por inmunocromatografía para el diagnóstico de dengue en una región endémica colombiana", *Biomédica*, 29:616-624.
- Mattingly, P. F. (1957), "Genetic Aspects of the *Aedes aegypti* Problem. I.-Taxonomy & Bionomics", *Ann Trop Med Parasitol*, 51:392-408.
- Muller, D. A. y P. R. Young (2013), "The Flavivirus ns1 Protein: Molecular & Structural Biology, Immunology, Role in Pathogenesis & Application as a Diagnostic Biomarker", *Antiviral Res*, 98(2):192-208.
- Nelson, J.; McFerran, N.; Pivato, G.; Chambers, E.; Doherty, C.; Steele, D. *et al.* (2008), "The 67 kDa Laminin Receptor: Structure, Function & Role in Disease", *Biosci Rep*, 28:33-48.
- Novak, R. (1992), "The Asian Tiger Mosquito, *Aedes albopictus*", *Wing Beats*, 3(3):5.
- Organización Mundial de la Salud (2009a), "Dengue y dengue hemorrágico", *Nota Descriptiva*, núm. 117.
- (2009b), *Dengue: Guías para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control*, OMS/TDR.DOCTOR.
- Organización Panamericana de la Salud (2018), *Actualización: dengue: informe regional*.
- Ospina, M. C. (2004), "Dengue, diagnóstico de laboratorio", *Rev Asoc Colombiana de Infectología*, 8(3):225-230.
- Parks, W. y L. Lloyd (2004), "Planing Social Mobilization & Communication for Dengue Fever Prevention & Control", OMS/TDR.DOCTOR.
- Peeling, R. W.; Artsob, H.; Pelegriño, J. L.; Buchy, P.; Cardosa, M. J.; Devi, S. *et al.* (2010), "Evaluation of Diagnostic Tests: Dengue", *Nature Reviews Microbiology*, 8:S30-S37.
- Perera, R. y R. Kuhn (2008), "Structural Proteomics of Dengue Virus", *Curr Opin Microbiol*, 11:369-77.



- Qi, R.; Zhang, L. y C. Chi (2008), "Biological Characteristics of Dengue Virus & Potential Targets for Drug Design", *Acta Biochim Biophys Sin*, 40:91-101.
- Ramírez-Aguilar, F. J.; Mazariego Arana, M. A.; Pérez-García, G. y S. Vázquez-Corzo (2016), "La edad, el exantema y el prurito son factores de riesgo para la infección por dengue, en pacientes de la Sierra de Chiapas, México", *Higiene y Sanidad Ambiental*, 16(1):1387-1393
- Rezende, G. L.; Martins, A. J.; Gentile, C.; Farnesi, L. C.; Pelajo-Machado, M.; Peixoto, A. A. *et al.* (2008), "Embryonic Dissection Resistance in *Aedes aegypti*: Presumptive Role of the Chitinized Serosal Cuticle", *BMC Developmental Biology*, 8(1):82.
- Rodríguez-Tovar, M. L. (1994), "*Aedes albopictus* in Muzquiz City, Coahuila, México", *J Am Mosq Control Assoc*, 10(4):587.
- Roses Periago, M. y M. G. Guzmán (2007), "Dengue y dengue hemorrágico en las Américas", *Rev Panamericana de Salud Pública*, 21(4):187-191.
- Rothman, A. L. (2004), "Dengue: Defining Protective versus Pathologic Immunity", *J Clin Invest*, 113(7):946-951.
- Samsa, M.; Mondotte, J.; Iglesias, N.; Assunção, I.; Barbosa, G.; Da Poian, A. *et al.* (2005), "Dengue Virus Capsid Protein usurps Lipid Droplets for Viral Particle Formation", *PLoS Pathog*, 10:e1000632.
- Schneemann, A. (2006), "The Structural & Functional Role of RNA in Icosahedral Virus Assembly", *Annu Rev Microbiol*, 60:51-67.
- Secretaría de Salud (2018), *Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica*, México.
- (2019), *Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades*. Disponible en: <http://www.cenaprece.salud.gob.mx/programas/interior/vectores/dengue/vector.html> Consultado: 15 de enero de 2019.
- Service, M. (2012), *Medical Entomology for Students*, 5ª ed., New York, Cambridge University Press, 303.
- Silva, E. M.; Conde, J. N.; Allonso, D.; Nogueira, M. L. y R. Mohana Borges (2013), "Mapping the Interactions of Dengue Virus ns1 Protein with Human Liver Proteins using a Yeast Twohybrid System: Identification of C1q as an Interacting Partner", *PLoS ONE*, 8(3):e57514.
- Stallo, E; Ludueña-Almeida, F.; Scavuzzo, C.; Zaidenberg, M.; Introini, M. y W. Almirón (2011), "Oviposición diaria de *Aedes aegypti* en Orán, Salta, Argentina", *Revista de Saúde Pública*, 45(5):977-980.
- Stiasny, K. y F. Heinz (2006), "Flavivirus Membrane Fusion", *J Gen Virol*. 87:2755-66.

- Tassaneetrithep, B.; Burgess, T.; Granelli-Piperno, A.; Trumpfheller, C.; Finke, J.; Sun, W. *et al.* (2003), “DC-SIGN (CD209) mediates Dengue Virus Infection of Human Dendritic Cells”, *J Exp Med*, 197:823-829.
- Tio, P.; Jong, W. y M. Cardosa (2005), “Two Dimensional vopBA reveals Laminin Receptor (LAMR1) Interaction with Dengue Virus Serotypes 1, 2 y 3”, *Virology*, 2:25-36.
- Urbanowski, M.; Ilkow, C. y T. Hobman (2008), “Modulation of Signaling Pathways by RNA Virus Capsid Proteins”, *Cell Signal*, 20:227-36.
- Vasilakis, N.; Cardosa, J.; Hanley, K. A.; Holmes, E. C. y S. C. Weaver (2011), “Fever from the Forest: Prospecta for the Continued Emergence of Sylvatic Dengue Virus & its Impact on Public Health”, *Nat Rev Microbia*, 9(7):532-541.
- Weaver, S. C. y N. Vasilakis (2009), “Molecular Evolution of Dengue Viruses: Contributions of Phylogenetics to Understanding the History & Epidemiology of the Preeminent Arboviral Disease”, *Infect Genet Evol*, 9(4):523-540. doi:10.1016/j.meegid.2009.02.003.
- Whitehead, S. S.; Blaney, J. E.; Durbin, A. P. y B. R. Murphy (2007), “Prospecta for Dengue Virus Vaccine”, *Nat Rev Microbia*, 5(4):518-528.
- Xu, T.; Sampath, A.; Chao, A.; Wen, D.; Nanao, M.; Chene, P.; Vasudevan, S. G. y J. Lescar (2005), “Structure of the Dengue Virus Helicase/Nucleoside Triphosphatase Catalytic Domain at a Resolution of 2.4 Å”, *J Virol*, 79:10278-10288.
- Yamashita, T.; Unno, H.; Mori, Y.; Tani, H.; Moriishi, K.; Takamizawa, A.; Agoh, M.; Tsukihara, T. y Y. Matsuura (2008), “Crystal Structure of the Catalytic Domain of Japanese Encephalitis Virus ns3 Helicase/Nucleoside Triphosphatase at a Resolution of 1.8 Å”, *Virology*, 373:426-436.
- Yao, N.; Hesson, T.; Cable, M.; Hong, Z.; Kwong, A. D.; Le, H. V. y P. C. Weber (1997), “Structure of the Hepatitis C Virus RNA Helicase Domain”, *Nat Struct Biol*, 4:463-467.
- Youn, S.; Li, T.; McCune, B. T.; Edeling, M. A.; Fremont, D. H.; Cristea, I. M. *et al.* (2012), “Evidence for a Genetic & Physical Interaction between Nonstructural Proteins ns1 y ns4B that modulates Replication of West Nile Virus”, *J Virol.*, 86(13):7360-7371.
- Zhang, Y.; Zhang, W.; Ogata, S.; Clements, D.; Strauss, J.; Baker, T. *et al.* (2004), “Conformational Changes of the Flavivirus E Glycoprotein”, *Structure*, 12:1607-18.

# CAPÍTULO III

## CHIKUNGUNYA: ARBOVIRUS EMERGENTE EN CHIAPAS

SERGIO DOMÍNGUEZ ARREVILLAGA<sup>1</sup>  
MA GUADALUPE TRUJILLO VIZUET<sup>1</sup>  
JESÚS SEPÚLVEDA DELGADO<sup>2</sup>

### RESUMEN

El virus de chikungunya (CHIKV), es un virus de RNA perteneciente al género *Alphavirus* y a la familia *Togaviridae*; inicialmente descrito en África en la década de los 60, cobró importancia en la época actual derivada de una reemergencia que generó el mayor brote epidémico en la historia del virus entre 2004 y 2016, incluyendo la introducción del virus en el continente americano en 2013. Las principales manifestaciones clínicas son fiebre elevada, poliartralgias y exantema, situación que dificulta su distinción de otras enfermedades febriles agudas, como la fiebre por dengue y el zika. Al ser un virus artritogénico, CHIKV tiene la capacidad de generar secuelas crónicas osteoarticulares en cerca del 50% de los sujetos sintomáticos, sobre todo en población con comorbilidades. Debido a que el estado de Chiapas es un nicho ecológico de los dos vectores del virus, es de suma atención para el sistema de salud.

- 
- 1 Universidad Autónoma de Chiapas, Facultad de Ciencias Químicas Campus IV. Hospital Regional de Alta Especialidad “Ciudad Salud”, laboratorio de investigación.
  - 2 Hospital Regional de Alta Especialidad “Ciudad Salud”, División de Investigación y Diagnóstico.

## INTRODUCCIÓN

El virus de Chikungunya (CHIKV) es un arbovirus, ya que se transmite por la picadura de mosquitos infectados del género *Aedes*. La fiebre chikungunya, enfermedad febril exantemática producida por el virus, de un 10% un 70% de las personas que viven en un área afectada se infecta, y 50-97% de los infectados desarrollan una presentación clínica (Yactayo *et al.*, 2016) que se caracteriza por un intenso dolor articular de inicio abrupto (Bautista-Reyes *et al.*, 2017; Burt *et al.*, 2017), fiebre elevada y exantema, entre otros síntomas (Cunha y Trinta, 2017; Paul y Sadanand, 2018). La infección es autolimitada, y generalmente resuelve en un periodo de una a dos semanas; sin embargo, cerca del 50% de los sujetos infectados (Brito *et al.*, 2016) persiste con síntomas musculoesqueléticos por tiempo indefinido, caracterizados principalmente por poliartralgias, poliartritis, o ambas, que pueden tener un curso crónico y generar discapacidad en los pacientes. En 2013 CHIKV se introdujo en el continente americano y generó una epidemia que comenzó en la isla San Martín y posteriormente se diseminó a otros países y alcanzó prácticamente a todo el continente para 2017. El virus se introdujo en México en octubre de 2014; los primeros casos se registraron en el estado de Chiapas y posteriormente se extendieron a todo el país entre 2014 y 2016 (Rivera-Ávila 2014). Derivada de los brotes epidémicos actuales, gran parte de la investigación se ha enfocado en la búsqueda de mecanismos inmunopatogénicos de los síntomas articulares crónicos, sobre todo aquellos relacionados con el desarrollo de artritis crónica. Este capítulo resume los aspectos más importantes de CHIKV, arbovirus que circula en nuestro país y que generará brotes epidémicos futuros.

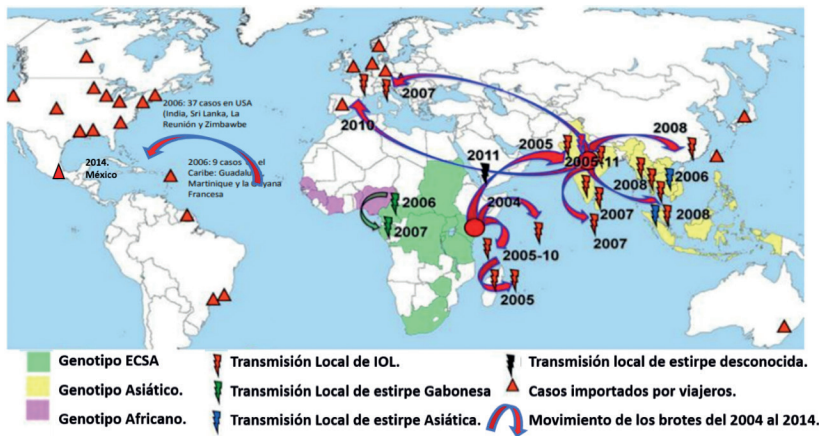
## ANTECEDENTES Y EPIDEMIOLOGIA

El virus fue aislado por primera vez en 1952, durante un brote epidémico de enfermedad febril aguda ocurrido en la meseta Makonde en la provincia del sur de Tanganica (actualmente Tanzania), la cual fue clínicamente indistinguible de la producida por el virus dengue (VDEN). Dada la sintomatología que produjo en la población afectada, caracterizada por dolores articulares intensos, se nombró chikungunya, que en idioma makonde significa “lo que se dobla”. La propagación en otras aldeas fue muy rápida, e implicó de un 60% a un 80% de la población en cada aldea dentro de un período de dos a tres semanas (Robinson, 1955; Rougeron *et al.* 2014) (figura 1).

Con posterioridad al brote ocurrido en Tanzania, CHIKV se diseminó a otros sitios de África y Asia, y generó otros brotes epidémicos entre 1960 y 1990 (Padbidri y Gnaneswar, 1979). Entre 2004 y 2011 se produjo otra epidemia de gran escala, producida por la cepa C / EA en África oriental, específicamente en la isla Lamu y, luego en Mombasa, Kenia, para después propagarse a las islas del océano Índico, África occidental, India y Asia. Los primeros casos en Europa sucedieron en 2007 en Italia, y posteriormente en Francia, en 2010 (Weaver y Reisen, 2010).

En 2011 la Organización Panamericana de la Salud (OPS) recomendó medidas a los países del continente americano ante la posible introducción del virus; sin embargo, en diciembre de 2013 se registraron los primeros casos del continente en la isla San Martín y otras islas del Caribe, para posteriormente diseminarse al resto del continente, con lo que se dio la primera epidemia de gran escala de CHIKV en el continente americano (OPS, 2011). Para 2017, la OPS había registrado alrededor de 300,000 casos confirmados y una distribución geográfica pancontinental del virus (OPS y OMS, 2017).

En esta primera epidemia de gran escala del continente americano destaca la importancia de los viajes internacionales en la transmisión de enfermedades, el intercambio horizontal de virus y poblaciones humanas, situación que cuestionaría el supuesto de segregación histórica de las cepas asiáticas y africanas (Rougeron *et al.*, 2014).

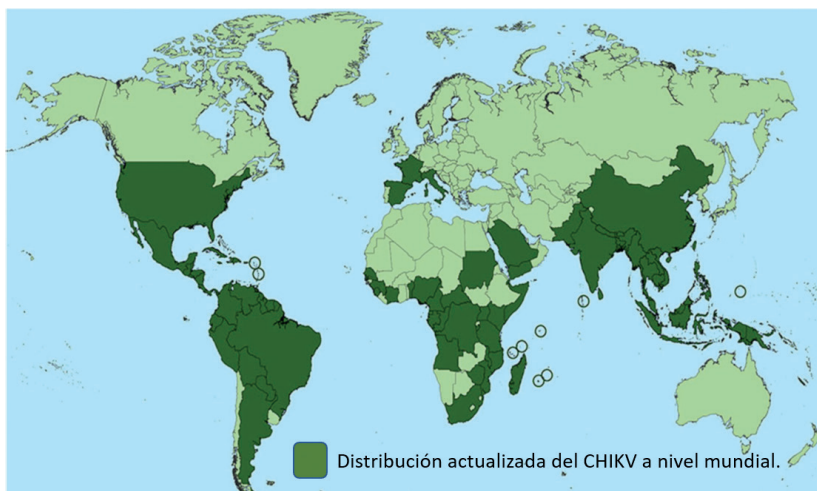


**Figura 1.** Mapa que muestra la distribución geográfica de los genotipos CHIKV y el movimiento de CHIK. Brotes durante el periodo 2004-2014 (modificado de Tsetsarkin *et al.*, 2011).

En México, los dos primeros casos registrados se produjeron en Chiapas y Jalisco: uno importado y uno autóctono. El caso importado correspondió a una joven de 33 años del estado de Jalisco que presentó el cuadro clínico de fiebre Chikungunya con posterioridad al regreso de un viaje por islas del Caribe (Rivera-Ávila, 2014). El caso autóctono correspondió a un infante de ocho años del estado de Chiapas, en octubre de 2014 (Díaz-Quñones *et al.* 2015).

Kautz y colaboradores, en 2015, identificaron al virus CHIKV en un brote de enfermedad febril exantemática caracterizada por erupción cutánea y artralgia inusual, en tres municipios del estado de Chiapas colindantes con la zona fronteriza entre México y Guatemala. Debido a la existencia del virus en Centroamérica, realizaron pruebas moleculares y serológicas, y encontraron que el 79% de los casos fueron provocados por CHIKV derivada de una cepa de linaje asiático (Kautz *et al.*, 2015) (figura 2). Después de la introducción del virus a través del estado de Chiapas, el brote epidémico alcanzó a todo el país entre 2015 y 2016, para un total de casos confirmados de 12,522; sin embargo, se cree que existió un subregistro importante de casos, y que en realidad el brote

mexicano habría alcanzado más de un millón de casos alrededor del país (OPS y OMS, 2017).



**Figura 2.** Mapa que muestra la distribución actualizada del CHIKV en el mundo (modificada de Binoy y Sadanand, 2018).

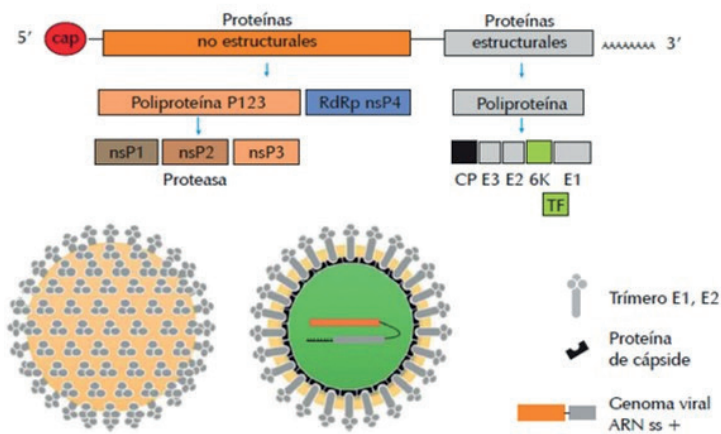
## ETIOLOGÍA

### *Virus chikungunya*

Es un arbovirus perteneciente al género *Alphavirus* y a la familia *Togaviridae*; fue aislado por primera vez por Ross en 1956, en Tanzania (Ross, 1956). El virus tiene un diámetro de 60 nm a 70 nm, sentido positivo, monocatenario, genoma de tipo ARN con 11.438 nucleótidos con un sentido de mensaje; un CAP de 7-metilguanosina en la región 5', y una cola de poli A en la región 3'. El genoma contiene dos marcos de lectura abiertos (ORF) que codifican cada uno para una poliproteína. La primera poliproteína se procesa en cuatro proteínas no estructurales: nsp1, nsp2, nsp3 y nsp4, las cuales constituyen la ARN replicasa y están codificados por los dos tercios del genoma en la región 5'. La segunda poliproteína da origen a cinco proteínas incluyendo tres proteínas estructurales prin-

cipales (cápside, E1 y E2) y E3 y 6K (Barret y Waever, 2002; Khan *et al.*, 2002; Ortega-Soto *et al.*, 2017; Silva y Dermody, 2017).

El virión CHIKV está formado por una envoltura de bicapa lipídica herméticamente asociado con una cubierta de nucleocápside icosaédrica (240 copias de cápside) que envuelve ARN genómico. Incrustado dentro de las envolturas virales son heterodímeros de las glicoproteínas E1 y E2. Dispuestos en trímeros formando una forma icosaédrica (Khan *et al.* 2002, Ortega-Soto *et al.* 2017) (ver figura 3).



**Figura 3.** Genoma y estructura del virus chikungunya (modificado de Ortega-Soto *et al.*, 2017).

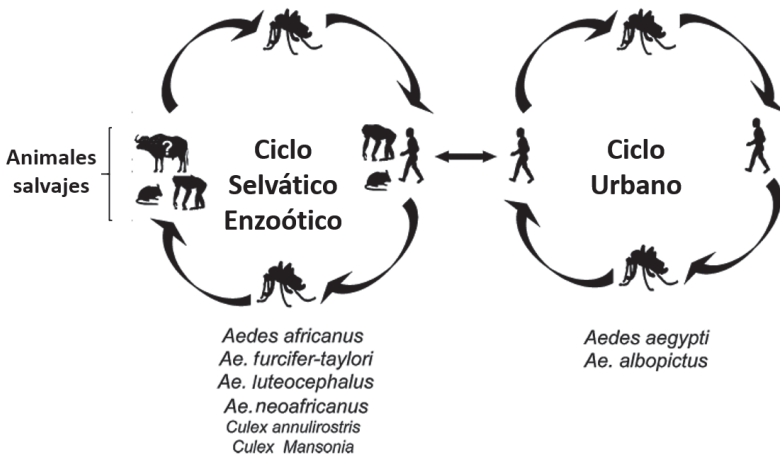
## HOSPEDERO Y VECTOR

La transmisión del CHIKV al humano está dada por artrópodos, principalmente mosquitos del género *Aedes* de las especies *aegypti* y *albopictus*. Las hembras son infectivas por sus necesidades alimenticias y de reproducción. Con respecto a la transmisión vertical dentro de los mosquitos, en 2010 Mavele realizó un estudio que demostró que los machos infectados son capaces de infectar a las hembras durante el apareamiento; sin embargo, puede ocurrir una transmisión transovárica de CHIKV en mosquitos; aunque en un nivel más bajo este hallazgo



tiene importancia, porque puede ayudar en la transmisión del virus a las hembras para comenzar un nuevo ciclo de infección. Además, cuando hembras vírgenes cohabitaran con machos infectados la tasa de infección en las hembras fue del 11% (Mavale *et al.*, 2010).

Existen dos tipos de ciclos: selvático enzoonótico y urbano (Jupp *et al.*, 1981). CHIKV se mantiene en la naturaleza por el ciclo selvático enzoonótico en monos, roedores, babuinos y aves que sirven como hospederos del reservorio; los vectores involucrados en este ciclo son *Ae. africanus*, *Ae. fuscifer-taylori*, *Ae. luteocephalus*, y *Ae. neoafricanus* (Diallo *et al.*, 1999; Thonnon *et al.*, 1999), *Culex annulirostris* y *Culex mansonii* (Jupp *et al.*, 1981). Los seres humanos reemplazan a estos animales salvajes como reservorio durante periodos de epidemias debido a los vectores antropofílicos: *Ae. aegypti* y *Ae. albopictus* (Rao, 2007; Binoy y Sadanand, 2018). Las infecciones en los humanos ocurren según del continente; en África, por ejemplo, se deben a brotes ocasionales y suceden en zonas rurales. Sin embargo, en Asia los brotes ocurren principalmente en áreas urbanas, y el mantenimiento del virus es debido a los cambios de clima (Campbell *et al.*, 2015) y el desplazamiento de la población a nichos ecológicos del mosquito (Rougeron *et al.*, 2014) (figura 4).



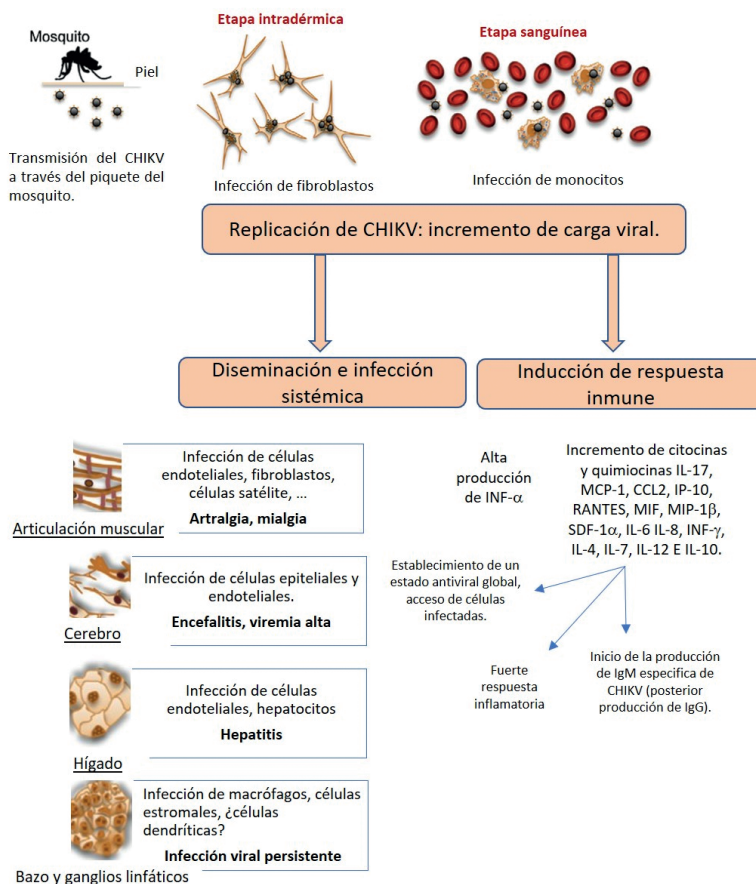
**Figura 4.** Ciclo de transmisión del virus Chikungunya (modificado de Rougeron *et al.*, 2014).

## INMUNOPATOGENESIS

La picadura de las hembras se relaciona directamente con la reproducción, debido a que necesita sangre cuando están por poner los huevos. Antes de alimentarse del hospedero humano, la hembra inyecta saliva que contiene sustancias anticoagulantes, y es en ese momento cuando puede transmitir CHIKV. Durante la etapa intradérmica, el virus infecta las células más comunes de los tejidos conectivos, entre ellas las células epiteliales y los fibroblastos dérmicos. Posteriormente se disemina y replica en otros órganos, como hígado, músculos, articulaciones y cerebro. En estos tejidos hay una marcada infiltración de células mononucleares, principalmente macrófagos y células NK (Caglioti *et al.*, 2013; Paul y Sadanand, 2018).

Durante la infección aguda, los síntomas se generan por una robusta respuesta inmune innata, que busca favorecer el aclaramiento del virus del organismo y es la primera barrera de defensa contra la infección, a través de la vía de interferón. (Wauquier *et al.*, 2011). Otros mediadores, como interleucina (IL), IL-4, IL-10 e IFN-gama, producidos por los linfocitos T CD8+ y T CD4+, estarían también involucrados en la fase aguda y tardía de la infección, respectivamente, lo que muestra la participación de la inmunidad adaptativa en esta como parte de la respuesta inmune montada contra la infección (Cunha y Trinta, 2017). Diversos estudios de brotes epidémicos han mostrado que los pacientes con infección aguda, y también aquellos con síntomas crónicos, evolucionan con altas concentraciones de citocinas circulantes y quimiocinas, que pudieran correlacionarse con síntomas agudos, subagudos y crónicos (Burt *et al.*, 2017) (figura 5).

La infección por CHIKV parece inducir inmunidad protectora de larga duración. Sin embargo, estudios serológicos indican que entre el 3% y el 28% de las personas con anticuerpos para el virus tienen infecciones asintomáticas (Staples y Fischer, 2014).



**Figura 5.** Modelo de patogénesis de la infección por CHIKV (modificado de Rougeron *et al.*, 2014).

Debido a los brotes epidémicos recientes, donde se ha observado que cerca del 30% al 90% de los casos presentan artralgia (Rougeron *et al.* 2014) luego de la infección aguda, una gran proporción de las investigaciones recientes se han enfocado en la inmunopatogénesis de las manifestaciones reumatológicas y la asociación de la infección por CHIKV con el desarrollo de artritis crónica, incluida la artritis reumatoide. Con el advenimiento de tecnologías recientes, como la secuenciación masiva, se ha logrado una mejor caracterización de la regulación génica involucrada

en el control sintomático de la infección y en la respuesta inmune en el hospedero a largo plazo. A pesar de ello, aún no se ha logrado correlacionar los hallazgos de modelos animales y estudios poblacionales con la heterogeneidad de las manifestaciones reumatológicas en sujetos previamente infectados. En términos generales, los mecanismos inmunopatogénicos involucrados se engloban en dos: factores relacionados con el virus y factores relacionados con el hospedero (Weaver y Reisen, 2010).

De los factores virales, sobresalen tres aspectos: la carga viral, la evasión del virus a la respuesta inmune y la inducción de autofagia (Cunha y Trinta, 2017). En brotes previos, la carga viral se ha correlacionado con la intensidad de síntomas y la replicación en órganos. Asimismo, se ha registrado que, a mayor carga viral, mayores síntomas articulares (Hoarau *et al.*, 2010). CHIKV cuenta con mecanismos de evasión de la respuesta inmune que le permiten una mayor replicación durante la fase aguda y crónica. Se destacan, entre ellos, supervivencia en macrófagos, neutralización de anticuerpos a través de mutaciones genéticas y transmisión célula a célula (Lee *et al.*, 2011; Hawman *et al.*, 2016).

La inducción de autofagia es otro factor viral que le permite a CHIKV tener una mayor tasa de replicación a través del mimetismo de proteínas virales con proteínas del hospedero, que interactúan en vías que generan una desintegración de la infraestructura celular (Davis *et al.*, 2007; Paixão *et al.*, 2018).

Respecto de los factores del hospedero, sobresalen los que tienen que ver con mecanismos de inmunidad innata, inmunidad adaptativa, proteínas del hospedero, señalizaciones osteoblásticas y producción de citosinas, quimiocinas y factores de crecimiento, que están relacionadas con factores genéticos del propio paciente, principalmente del complejo principal de histocompatibilidad. Existe evidencia de que la intensidad y la duración de los síntomas, así como la progresión de estos hacia una fase crónica, están relacionadas con una regulación génica que facilita el reclutamiento y la activación de macrófagos, situación que genera la producción incrementada de mediadores inflamatorios que generan daño histórico, en especial en las articulaciones. Entre los mediadores sobresalen IL-6, IFN Alfa/Beta, CCL2, GM-CSF, IL-7, IL-12, IL-13, IL-17 y CXCL10 (Suhriebier y La, 2004; Dupuis-Maguiraga *et al.*, 2012; Nakaya *et al.*, 2012).

Nuestro grupo registró previamente que la IL-6, así como la proteína C reactiva y el factor reumatoide, además de algunas variables clinimétricas, como el índice de actividad de la enfermedad de 28 ítems (DAS-28), clásicamente utilizado para evaluar a los pacientes con artritis reumatoide, así como la escala de discapacidad WHODAS-2, se asociaron con una progresión de los síntomas articulares, situación que hace énfasis en el hecho de que los mecanismos inmunopatogénicos que generan la producción de mediadores inflamatorios tanto en la fase aguda como en la progresión hacia una fase crónica, tienen correlación con la evolución clínica evaluada de forma objetiva y prospectiva (Sepúlveda-Delgado *et al.*, 2017).

Los factores genéticos del hospedero han sido otro ámbito de estudio que ha mostrado hallazgos prometedores en el entendimiento de las manifestaciones crónicas reumatológicas en sujetos previamente infectados con CHIKV, específicamente los relacionados con el complejo principal de histocompatibilidad. Las moléculas de HLA de clase I inciden de manera fundamental en la presentación de antígenos endógenos, incluyendo aquellos derivados de virus, que han sido propuestos como un mecanismo que desencadena artritis. Estos antígenos virales pueden desencadenar artritis a través del mimetismo molecular y actuando como superantígenos que producen una respuesta inmune intensa que conduce a daño hístico (Möller, 1998; FitzGerald *et al.*, 2015; Haroon *et al.*, 2015).

De la misma forma, los virus pueden alterar la expresión de moléculas del HLA clase I y II, y generar una mayor presentación antigénica a células T CD8+. Algunos alelos del HLA son más susceptibles de ser manipulados por los virus.

Las moléculas de HLA de clase II, que están involucradas en la presentación de antígenos exógenos, también tienen una importancia fundamental en la progresión de la artritis posviral. Los alelos de mayor riesgo son aquellos que pertenecen al grupo DR4, que tiene mayor afinidad con residuos polares como T o S en el sitio P6, donde forman puentes de hidrógeno con DR-β13H (*histidine at 13th position of beta chain*). Los haplotipos HLA-DRB1\*11 y HLA-DRB1\*11-HLA-DQB1\*03:01 están asociados con resistencia a la infección por CHIKV mientras que el HLA-DRB1\*04-HLA-DQB1\*03:02 es susceptible al virus. Así mismo, los

alelos HLA-DRB1\*04 o HLA-DRB1\*01 están presentes en sujetos infectados con CHIKV que desarrollan artritis autoinmune (Amdekar *et al.*, 2017).

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La infección por CHIKV produce una enfermedad febril exantemática entre el 50% y el 97% de los infectados (Lum y Ng, 2015) desarrolla fiebre elevada, entre el 30% y el 90% de los casos artralgias (Rougeron *et al.*, 2015) o artritis graves, exantema, cefalea, dolor abdominal, entre otros. Puede tener presentaciones atípicas, como encefalitis, mielopatía, neuropatía periférica, miopatía e incluso algunos casos pueden ser mortales. Con posterioridad a la fase aguda, que por lo generalmente se resuelve en un lapso de una a dos semanas, cerca de la mitad de los sujetos infectados evoluciona con manifestaciones crónicas heterogéneas, pero en su mayoría confinadas al sistema musculoesquelético.

### *Fase aguda*

Después del período de incubación que habitualmente es de dos a seis días, los síntomas comienzan como fiebre en más del 90%, mialgias en el 90%, poliartralgias/poliartritis en el 90-95%, y exantema en el 50%. Los síntomas suelen resolverse en un lapso no mayor de dos semanas; sin embargo, como se señaló antes, cerca de la mitad de los sujetos persisten con síntomas más allá de ese lapso, por lo que se ha logrado caracterizar una fase subaguda (entre 10 y 90 días) y crónica (más de tres meses); los síntomas son continuos o recurrentes y se pueden caracterizar por poliartritis distal, poliartralgias no artríticas, oligoartritis en articulaciones previamente afectadas, tenosinovitis hipertrófica subaguda, trastornos vasculares periféricos, síntomas depresivos, fatiga y debilidad (Chopra *et al.*, 2008; Lopes *et al.*, 2017).

Existen manifestaciones atípicas, tales como cutáneas: hiperpigmentación, úlceras o aftosos, eritema nasal transitorio, eritema generalizado, lesiones vesiculares-anfíleas, descamación de palmas, vasculitis, erupciones de liquenoide; insuficiencia renal, que puede desencadenarse

por el uso de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), nefritis; pulmón: neumonía; gastrointestinal: náuseas y vómitos, hepatitis aguda (asociada con el uso de paracetamol o alcoholismo previo); neurológicas: encefalitis, meningoencefalitis Guillain-Barré, síndrome cerebeloso, confusión mental, convulsiones; conjuntivitis oculares, neuritis óptica, episcleritis, rinitis, uveítis; hemática: linfadenopatía y trombocitopenia. La tabla 1 recoge los principales síntomas asociados a la infección (Rajapakse *et al.*, 2010).

TABLA 1  
Manifestaciones clínicas de la fiebre chikungunya

Aparición de los síntomas luego de la picadura	4-8 días (2-12)
Enfermedad febril aguda caracterizada por:	
Fiebre	Generalmente mayor de 39 °C (76%-100%)
Artralgia / artritis *	(87%)
Dolor de espalda	(67%)
Cefalea	(62%)
Rash maculopopular	(50%)
Las formas graves son raras, y los síntomas suelen ceder a los siete o diez días. *Asimétrica, intense, discapacitante.	
Manifestaciones atípicas	
Piel: hiperpigmentación, úlceras o aftas, eritema generalizado, lesiones ampollosas, descamación, vasculitis, erupciones liquinoides.	
Pulmón: neumonía.	
Gastrointestinal: náusea, vómito, hepatitis aguda.	
Neurológicas: encefalitis, meningoencefalitis, síndrome de Guillain-Barré , síndrome cerebeloso, confusión, convulsiones	
Ojos: conjuntivitis, neuritis óptica, epiescleritis, rinitis, uveitis;	
Hemáticas: linfadenopatía, trombocitopenia	

Fuente: Rajapakse *et al.*, 2010.

### *Fase crónica*

Las manifestaciones crónicas son amplias entre pacientes y entre poblaciones. Las más usuales son: artritis, entesitis, tenosinovitis. Nuestro grupo ha logrado caracterizar en dos grupos las manifestaciones reumáticas crónicas asociadas a CHIKV: artritis verdadera, que incluye artritis

seronegativa y seropositiva, espondiloartritis y poliartritis indiferenciada; artralgiás sin artritis, que es la manifestación más común de la forma crónica (cerca del 90% de los sujetos) (Economopoulou *et al.*, 2009; Rajapakse *et al.*, 2010).

De acuerdo con la información disponible, la artritis es benigna; sin embargo, entre el 10% y el 30% puede persistir por más de tres años se asemeja a la artritis reumatoide, incluso en algunos casos se ha logrado identificar la inducción de autoanticuerpos, como el factor reumatoide o el péptido cíclico citrulinado, con erosiones óseas, sobre todo en sujetos portadores de alelos de riesgo (HLADRB1\* 04 y HLADRB1\*01). Sin embargo, hasta este momento no se ha logrado caracterizar de forma prospectiva si existe una asociación verdadera entre la infección y la inducción ulterior de autoinmunidad, por lo que resulta imprescindible que se realicen estudios que permitan demostrar la presencia y la participación de procesos autoinmunes en la artritis inducida por CHIKV (Economopoulou *et al.*, 2009).

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la infección por CHIKV se basa en criterios clínicos, epidemiológicos y de laboratorio. Sin embargo, la infección por CHIKV puede confirmarse definitivamente solo con métodos de laboratorio, sean microbiológicos, moleculares o serológicos (Litzba *et al.*, 2008; Reddy *et al.*, 2012).

La viremia de CHIKV dura entre cinco y siete días. Los anticuerpos IgM son detectables entre tres y ocho días después de los síntomas y persisten durante de uno a tres meses. La IgG dura de cuatro a diez días después de la aparición de los síntomas, y persiste durante años. De las pruebas moleculares, la PCR en tiempo real es el método más utilizado en la fase aguda, cuando existe posibilidad de detectar al virus en el torrente sanguíneo, que habitualmente ocurre entre el día tercero y octavo de la infección. Existen diversos métodos moleculares que permiten la detección del material genético del virus. Un tercer método es el aislamiento



viral; sin embargo, este solo está disponible para fines de investigación o en centros muy especializados (OPS 2011).

## TRATAMIENTO

Durante la fase aguda predominan los dolores articulares y musculares, y se recomienda la ingesta de analgésicos como paracetamol (dosis de 500-750 mg cada cuatro a seis horas) y metamizol (dosis de 500-1000 mg cada seis a ocho horas). En los casos de alergia a alguno de estos fármacos, se puede utilizar tramadol (dosis de 50 a 100 mg por vía oral cada seis horas). Si el dolor es intenso se puede combinar analgésicos con opiáceos. Se recomienda además hidratación y reposo (Taubitz *et al.*, 2007).

La fase crónica, caracterizada por artralgiyas, artritis, o ambas, debe ser tratada por personal especializado (preferentemente médicos internistas o reumatólogos). En caso de artralgia sin artritis, el cuadro puede ser tratado con analgésicos convencionales, como los utilizados en la fase aguda, y ocasionalmente se puede utilizar prednisona en dosis bajas (0.1-0.2 mg/kg/día) por tiempos cortos, con la intención de reducir los síntomas intensos en aquellos que no responden a analgésicos. Para los casos de artritis verdadera, el tratamiento se deberá individualizar, y es recomendable que el paciente sea remitido a una unidad hospitalaria que cuente con personal entrenado en el tratamiento de artritis inflamatoria. Se recomienda la evaluación por médicos internistas o reumatólogos que puedan caracterizar objetivamente las manifestaciones antes de iniciar cualquier tipo de tratamiento. En este subgrupo de pacientes se suelen utilizar fármacos modificadores de la enfermedad articular, como los utilizados en el tratamiento de la artritis reumatoide. Sobresale el uso de fármacos como hidroxiclороquina, methotrexate, sulfazalacina y terapia biológica. Debido a que este capítulo no está enfocado en el tratamiento específico de la fase crónica, las especificaciones de estos tratamientos quedan fuera de los objetivos, por lo que, para el mejor entendimiento de estos esquemas, se sugiere la consulta de otras fuentes, sobre todo la de grupos de trabajo donde participen reumatólogos y personal experto en afecciones articulares crónicas (Miner *et al.*, 2017; Ravindran y Alias, 2017).

## REFERENCIAS

- Amdekar, S.; Parashar, D. y K. Alagarasu (2017), "Chikungunya Virus-Induced Arthritis: Role of Host & Viral Factors in the Pathogenesis", *Viral Immunol*, 691-702.
- Barret, A. y S. Waever (2002), "Arboviruses: Alphaviruses, Flaviviruses & Bunyaviruses", *Medical Microbiology*, 484-501.
- Bautista-Reyes, E.; Núñez-Avellaneda, D.; Alonso-Palomares, L. A. y M. I. Salazar (2017), "Chikungunya: Molecular Aspects, Clinical Outcomes & Pathogenesis", *Rec Inves Clin*, 299-307.
- Binoy, P. J. y S. Sadanand (2018), "Chikungunya Infection: A Re-emerging Epidemic", *Rheumatol Ther*, 1-10.
- Burt, F.; Weiqiang, C.; Miner, J.; Lenschow, J. D.; Merits, A.; Schnettler, E. y S. Mahalingam (2017), "Chikungunya Virus: An Update on the Biology & Pathogenesis of this Emerging Pathogen", *Lancet Infect Dis*, e107-17.
- Brito, C. A. A. D.; Sohsten, A. K. A. V.; Leitão, C. C. D. S.; Brito, R. D. C. C. M.; Valadares, L. D. D. A.; Fonte, C. A. M. D. y C. M. D. Brito (2016), "Pharmacologic Management of Pain in Patients with Chikungunya: A Guideline", *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 49(6):668-679.
- Caglioti, C.; Lalle, E.; Castilletti, C.; Carletti, F.; Capobianchi, M. y L. Bordi (2013), "Chikungunya Virus Infection: An Overview", *New Microbiol*, 211-27.
- Campbell, L. P.; Luther, C.; Moo-Llanes, D.; Ramsey, J. M.; Danis-Lozano, R. y T. Peterson (2015), "Climate change influences on Global Distributions of Dengue & Chikungunya Virus Vectors", *Phil Trans R Soc. B*, 1-9.
- Chopra, A.; Anuradha, V.; Lagoo-Joshi, V.; Kunjir, V.; Salvi, S. y M. Saluja (2008), "Chikungunya Virus Aches & Pains: An Emerging Challenge", *Arthritis Rheum*, 2921-2.
- Couderc, T. y M. Lecuit (2009), "Focus on Chikungunya Pathophysiology in Human & Animal Models", *Microbes & Infection*, 1197-1205.
- Cunha, R. V. y S. K. Trinta (2017), "Chikungunya Virus: Clinical Aspects & Treatment-A Review", *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*, 523-531.
- Davis, F.; Barkan, D.; Eswar, N.; McKerrow, J. y A. Sali (2007), "Host Pathogen Protein Interactions predicted by Comparative Modeling", *Protein Sci*, 2585-96.
- Diallo, M.; Thonnon, J.; Traore-Lamizana, M. y D. Fontenille (1999), "Vectors of Chikungunya Virus in Senegal: Current Data & Transmission Cycles", *Am. J Trop Med Hyg*, 281-6.

- Díaz-Quñones, J. A.; Ortiz-Alcántara, J.; Fragoso-Fonseca, D. E.; Garcés-Ayala, F.; Escobar-Escamilla, N.; Vázquez-Pichardo, M. e I. López-Martínez (2015), "Complete Genome Sequences of Chikungunya Virus Strains Isolated in México: First Detection of Imported y Autochthonous Cases", *Genome Announcements*, 1-2.
- Dupuis-Maguiraga, L.; Noret, M.; Brun, S.; Le, G. R.; Gras, G. y P. Roques (2012), "Chikungunya Disease: Infection-Associated Markers from the Acute to the Chronic Phase of Arbovirus-induced Arthralgia", *PLoS Negl Trop Dis*, e1446.
- Economopoulou, A.; Domínguez, M.; Helynck, B.; Sissoko, D.; Wichmann, O.; Quenel, P. e I. Quatresous (2009), "Atypical Chikungunya Virus Infections: Clinical Manifestations, Mortality & Risk Factors for Severe Disease during the 2005-2006 Outbreak on Réunion", *Epidemiol Infect*, 534-41.
- FitzGerald, O.; Haroon, M.; Giles, J. y R. Winchester (2015), "Concepts of Pathogenesis in Psoriatic Arthritis: Genotype determines Clinical Phenotype", *Arthritis Res Ther*, 115.
- Hawman, D. W.; Fox, J. M.; Ashbrook, A. W.; May, N. A.; Schroeder, K. M.; Torres, R. M. y T. E. Morrison (2016), "Pathogenic Chikungunya Virus Evades B Cell Responses to Establish Persistence", *Cell Rep*, 1326-1338.
- Hoarau, J.; Jaffar Bandjee, M.; Krejbich Trotot, P.; Das, T.; Li-Pat-Yuen, G.; Dassa, B. y F. Gay (2010), "Persistent Chronic Inflammation & Infection by Chikungunya Arthritogenic Alphavirus in Spite of a Robust Host Immune Response", *J Immunol*, 5914-27.
- Jupp, P.; McIntosh, B.; Dos Santos, I. y P. DeMoor (1981), "Laboratory Vector Studies on Six Mosquito & One Tick Species with Chikungunya Virus", *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 15-9.
- Kautz F, T.; Díaz-González, E. E.; Erasmus, J. H., R. M.-G. I.; Langsjoen, R. M.; Patterson, E. I. y S. Weaver (2015), "Chikungunya Virus as Cause of Febrile Illnes Outbreak, Chiapas, México, 2014", *Emerging Infectious Disease*, 1-4.
- Khan, A.; Morita, K.; Parquet, M.; Hasibi, F.; Edward, G. y I. A. Mathange (2002), "Complete Nucleotide Sequence of Chikungunya Virus & Evidence for an Internal Polyadenylation Site", *J Gen Virol*, 3075-84.
- Lee, C. Y.; Yiu-Wing, K.; Fric, J.; Malleret, B.; Koh, E. G.; Prakash, C. y L. Warter (2011), "Chikungunya Virus Neutralization Antigens & Direct Cell-to-Cell Transmission are Revealed by Human Antibody-Escape Mutants", *PLOS Pathogens*, 1-9.
- Litzba, N.; Schuffenecker, I.; Zeller, H.; Drosten, C.; Emmerich, P.; Charrel, R. y M. Niedrig (2008), "Evaluation of the First Commercial Chikungunya Virus Indirect Immunofluorescence Test", *J Virol Methodos*, 175-179.

- Lopes Marques, C.; Pinto Duarte, A.; Ranzolin, A.; Tavares Dantas, A.; Gualberto Cavalcanti, N.; Guimarães Gonçalves, R. y M. das Chagas Medeiros (2017), "Recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for Diagnosis & Treatment of Chikungunya Fever. Part 1 - Diagnosis & Special Situations", *Revista Brasileira de Reumatologia*, S421–S437.
- Lum, F. M. y L. F. Ng (2015), "Cellular & Molecular Mechanisms of Chikungunya Pathogenesis", *Antiviral Research*, 120, 165-174.
- Mavale, M.; Parashar, D.; Sudeep, A.; Gokhale, M.; Ghodke, Y.; Geevarghese, G. y M. Chandra (2010), "Veneral Transmission of Chikungunya Virus by *Aedes Aegypti* Mosquitoes (Diptera: culicidae)", *The American Journal of Tropical Medicine / Hygiene*, 1242-1244.
- Miner, J.; Cook, L.; Hong, J.; Smith, A.; Richner, J.; Shimak, R. y M. Diamond (2017), "Therapy with CTLA4-Ig & an Antiviral Monoclonal Antibody Controls Chikungunya Virus Arthritis", *Sci Transl Med*, 1-7.
- Möller, E. (1998), "Mechanisms for Induction of Autoimmunity in Humans", *Acta Paediatr Suppl*, 16-20.
- Nakaya, H.; Gardner, J.; Poo, Y.; Major, L.; Pulendran, B. y A. Suhrbier (2012), "Gene Profiling of Chikungunya Virus Arthritis in a Mouse Model reveals Significant Overlap with Rheumatoid Arthritis", *Arthritis Rheum*, 3553-63.
- OPS (2011), "Respuesta ante la eventual introducción del virus Chikungunya en las Américas", *Washington, ops*, 1-159.
- OPS y OMS (2017), "Chikungunya: Distribución geográfica", *PAHO*, 1-20.
- Ortega-Soto, E., Arellano-Anaya, Z. E., y Barrón, L. B. (2017), "Chikungunya y Zika en América y México", *Investigación en discapacidad*, 57-68.
- Padbidri, V. y T. Gnaneswar (1979), "Epidemiological Investigations of Chikungunya Epidemic at Barsi, Maharashtra State, India", *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol*, 445-451.
- Paixão, E.; Rodrigues, L.; Costa, M.; Itaparica, M.; Barreto, F.; Gerardin, P. y M. Teixeira (2018), "Chikungunya Chronic Disease: A Systematic Review & Meta-analysis", *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 301-316.
- Paul J, B. y S. Sadanand (2018), "Chikungunya Infection: A Re-emerging Epidemic", *Rheumatol Ther*, 1-10.
- Rajapakse, S.; Rodrigo, C. y A. Rajapakse (2010), "Atypical Manifestations of Chikungunya Infection", *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 89-96.
- Rao, T. (2007), "Vectors of Dengue & Chikungunya Viruses: Re-emergence of a Zoonotic Arbovirus", *J. Gen Virol*, 2363-77.
- Ravindran, V. y G. Alias (2017), "Efficacy of Combination DMARD Therapy vs. Hydroxychloroquine Monotherapy in Chronic Persistent Chikungunya

- Arthritis: A 24-Week Randomized Controlled Open Label Study”, *Clin Rheumatol*, 1335-1340.
- Reddy, V.; Ravi, V.; Desai, A.; Parida, M.; Powers, A. y B. Johnson (2012), “Utility of IgM ELISA, TaqMan Real-time PCR, Reverse Transcription PCR, & RT-LAMP Assay for the Diagnosis of Chikungunya Fever”, *J Med Virol*, 1771-8.
- Restrepo Jaramillo, B. N. (2014), “Infección por el virus del Chikungunya”, *CES Medicina*, 1-9.
- Rivera-Ávila, R. (2014), “Chikungunya Fever in México: Confirmed Case & Notes on the Epidemiologic Response”, *Salud Publica Mex*, 402-404.
- Robinson, C. M. (1955), “An Epidemic of Virus Disease in Southern Province, Tnaganyika Territory, in 1952-53”, *Trans R Soc trop Med Hyg*, 28-32.
- Ross, R. (1956), “The Newala Epidemic III. The Virus: Isolation, Pathogenic Properties & Relationship to the Epidemic”, *J Hyg (Lond)*, 177-191.
- Rougeron, V.; Sam, I.-C.; Caron, M.; Noghe, D.; Leroy, E. y P. Roques (2014), “Chikungunya, a Paradigm of Neglected Tropical Disease that emerged to be a New Health Global Risk”, *Journal of Clinical Virology*, 1-9.
- Schwartz, O. y A. ML (2010), “Biology & Pathogenesis of Chikungunya Virus”, *Nat Rev Microbiol*, 491-500.
- Sepúlveda-Delgado, J.; Vera-Lastra, O.; Trujillo-Murillo, K. C.-À.; Sánchez-González, R.; Gómez-Cruz, O.; Lugo-Trampe, A. y B. Mena-Vela (2017), “Inflammatory Biomarkers, Disease Activity Index, & Self-Reported Disability may be Predictors of Chronic Arthritis after Chikungunya Infection: Brief Report”, *Clin Rheumatol*, 695-699.
- Silva, L. A. y T. S. Dermody (2017), “Chikungunya Virus: Epidemiology, Replication, Disease Mechanismos, & Prospective Intervention Strategies” *The Journal of clinical Investigation*, 737-749.
- Staples, J. y M. Fischer (2014), “Chikungunya Virus in the Americas —what a Vectorborne Pathogen can do”, *N Engl J Med*, 887-9.
- Suhrbier, A. y L. M. La (2004), “Clinical & Pathologic Aspects of arthritis due to Ross River Virus & Other Alphaviruses”, *Curr Opin Rheumatol*, 374-9.
- Taubitz, W.; Cramer, J.; Kapaun, A.; Pfeffer, M.; Drosten, C.; Dobler, G. y T. Löscher (2007), “Chikungunya Fever in Travelers: Clinical Presentation & Course”, *Clin Infect Dis*, e1-4.
- Tsetsarkin, K.; Chen, R.; Sherman, M. y S. Weaver (2011), “Chikungunya Virus: Evolution & Genetic Determinants of Emergence”, *Curr Opin Virol*, 310-7.
- Wauquier, N.; Becquart, P.; Nkoghe, D.; Padilla, C.; Ndjoyi-Mbiguino, A. y E. Leroy (2011), “The Acute Phase of Chikungunya Virus Infection in Humans

is Associated with Strong Innate Immunity & T CD 8 Cell Activation”, *J Infect Dis*, 115-123.

Weaver, S. y W. Reisen (2010), “Present & Future Arboviral Threats”, *Antiviral Res*, 328-345.

Yactayo, S.; Staples, J. E.; Millot, V.; Cibrelus, L. y P. Ramon-Pardo (2016), “Epidemiology of Chikungunya in the Americas”, *J. Infect. Dis.*, 214: S441-S445.

CAPÍTULO IV  
INFECCIÓN POR EL VIRUS ZIKA EN EMBARAZADAS  
DEL NORESTE DE MÉXICO Y SU ASOCIACIÓN CON  
DEFECTOS AL NACIMIENTO

TERESA LOPEZ ORDOÑEZ<sup>1,2</sup>  
GABRIEL GUADALUPE GARCÍA BECERRA<sup>3</sup>  
DIANA MINERVA ESCALERA CAMARILLO<sup>3</sup>  
SALVADOR GÓMEZ GARCÍA<sup>3</sup>  
GUILLERMO LORENCEZ TOTO<sup>3</sup>

RESUMEN

La presencia del virus zika (ZIKV) en México, aunque esperada, puso en alerta al sistema completo de salud, debido a que desde Brasil llegaban las noticias de que los casos de afecciones neurológicas en recién nacidos habían aumentado significativamente, y todo parecía señalar a este nuevo virus como el responsable. Debido a la falta de una vacuna o un tratamiento específicos, las medidas de prevención recayeron en la evasión del contacto con el mosquito vector. Mientras el continente americano se enfrentaba a esta nueva amenaza de salud, las instituciones

- 
- 1 Facultad de Ciencias Químicas, Campus IV, Universidad Autónoma de Chiapas, Tapachula, Chiapas. Instituto Nacional de Salud Pública. Centro Regional de Investigación en Salud Pública. Tapachula, Chiapas.
  - 2 Instituto Nacional de Salud Pública. Centro Regional de Investigación en Salud Pública. Tapachula, Chiapas.
  - 3 Instituto Mexicano del Seguro Social. Nuevo León, México.

de investigación del mundo entero estudiaban el virus e iniciaron su caracterización, desde su estructura física, genética y molecular hasta las interacciones con las células hospederas y los mecanismos de patogénesis. Siendo un miembro de la familia *Flaviviridae*, el ZIKV comparte características con el resto de integrantes de la familia, sin llegar a tener tal grado de conservación que pueda resultar en inmunidad cruzada para protección de la infección. Con la tecnología con que se contaba ya en el año 2015, fue posible la pronta identificación del virus en los pacientes sintomáticos y la caracterización clínica, incluyendo las complicaciones derivadas de la infección (afectaciones del sistema nervioso), y hasta mecanismos nuevos de transmisión (transmisión sexual y por leche materna). En el presente trabajo se describen los hallazgos en la estructura viral física y molecular, las rutas de dispersión que ha seguido el ZIKV desde sus orígenes zoonóticos, los mosquitos que han participado en la transmisión vectorial, y todo un acervo de datos específicos para esta infección viral que se han colectado a lo largo del avance del virus en América, que difieren de lo que se había presentado en otros continentes, lo cual apoya la hipótesis de que el enfrentamiento a hospederos con un perfil genético nuevo incitó al virus a emplear nuevas armas para la supervivencia.

En nuestro país, la publicación de datos sobre el aumento en el número de mujeres embarazadas infectadas por ZIKV que concebían niños con sospecha de defectos neurológicos en los países donde se presentaron brotes de este virus planteó una gran preocupación a las autoridades e instituciones de salud, quienes se dieron a la tarea de investigar sobre los vínculos entre la infección por ZIKV y la aparición de defectos del nacimiento durante las etapas prenatal y posnatal. Uno de estos estudios tuvo lugar en la Unidad Médica de Alta Especialidad 23 de Monterrey, Nuevo León, y en él participaron 125 pacientes con caso probable de infección por ZIKV durante el embarazo, 104 positivas por el ensayo molecular para ZIKV, y 31 alteraciones neurológicas en el recién nacido. El análisis de los datos colectados arrojó que la infección por ZIKV durante el embarazo aumenta en tres veces más el riesgo de que el recién nacido producto de esa gesta presente algún defecto neurológico al nacimiento, posiblemente asociado a la infección por este virus.



Se proponen estudios posteriores para confirmar estas asociaciones y la otra gran complicación clínica: el síndrome de Guillain-Barré, cuyos casos han ido apareciendo paulatinamente, lo que sugiere que el pronóstico de la epidemia actual del ZIKV es incierto.

## ANTECEDENTES DEL VIRUS ZIKA

El virus Zika (ZIKV) es un flavivirus perteneciente a la familia *Flaviviridae* (Dick, 1952a) aislado por primera vez de manera fortuita en el año 1947 en la sangre de un macaco rhesus (*Macaca mulatta*) que había sido colocado en el bosque Zika de Uganda como centinela para el estudio de fiebre amarilla (Dick, 1952b); después se aisló en varias ocasiones en mosquitos *Aedes africanus*, sin evidencia alguna de que el virus causara enfermedad en el humano (Dick, 1952a). Sin embargo, un estudio de seroprevalencia del ZIKV en diferentes regiones de Uganda arrojó un resultado del 6.1%, lo que sugiere que la infección en humanos era frecuente (Dick, 1952b).

La enfermedad causada por ZIKV en humanos fue descrita por primera vez en Nigeria en 1953, cuando la infección viral se confirmó en tres personas enfermas (Imperato, 2016).

## EPIDEMIOLOGÍA

Este virus se mantuvo como un descubrimiento sin relevancia clínica y epidemiológica por más de 70 años, hasta que, 57 años después de los últimos registros de casos en Nigeria (2007), apareció un brote del virus en varias islas pertenecientes al estado de Yap, en los Estados Federados de Micronesia. Se registró un estimado de cinco mil infecciones en una población que ascendía a un total de 6,700 habitantes (Duffy *et al.*, 2009). Después de este brote se produjo uno nuevo, esta vez en la Polinesia Francesa, entre los años 2013 y 2014 (Mallet *et al.*, 2015) y, aunque la gran mayoría de los casos que se presentaron fueron similares a los del estado de Yap (Estados Federados de Micronesia), en esta ocasión

se observaron casos de Guillain-Barré (Cao-Lormeau *et al.*, 2016b). Brotes posteriores se presentaron en otras islas del Pacífico, entre los que sobresalen los producidos en Nueva Caledonia (Chouin-Carneiro *et al.*, 2016), las Islas de Pascua (Chang *et al.*, 2016) y las Islas Cook (Shragai *et al.*, 2017) en 2014.

En América, el ZIKV fue identificado por primera vez en el mes de marzo de 2015, en Bahía, Brasil, cuando se produjo un brote de una enfermedad exantemática (Campos *et al.*, 2015), aunque los datos epidemiológicos indican que en Salvador (capital del estado de Bahía) el brote comenzó en febrero y se prolongó hasta junio del mismo año (Cardoso *et al.*, 2015); en octubre el virus ya se había propagado a por lo menos catorce estados de Brasil (WHO, 2015), y en diciembre de 2015 el Ministerio de Salud brasileño estimaba que se habían producido por lo menos 1.3 millones de casos sospechosos (Hennessey *et al.*, 2016).

En octubre de 2015, Colombia informó de la primera transmisión autóctona del ZIKV fuera de Brasil (WHO, 2015), y para el mes noviembre de 2015 la Secretaría de Salud en México registró sus primeros casos de ZIKV autóctonos (Sánchez-González *et al.*, 2016).

Para el 25 de mayo de 2017, de acuerdo con el boletín epidemiológico emitido por la dirección general de epidemiología correspondiente a la semana epidemiológica 21, eran ya 48 los países y territorios de las Américas que confirmaron casos autóctonos por transmisión vectorial de zika, y cinco el número de países que notificaron casos transmitidos sexualmente.

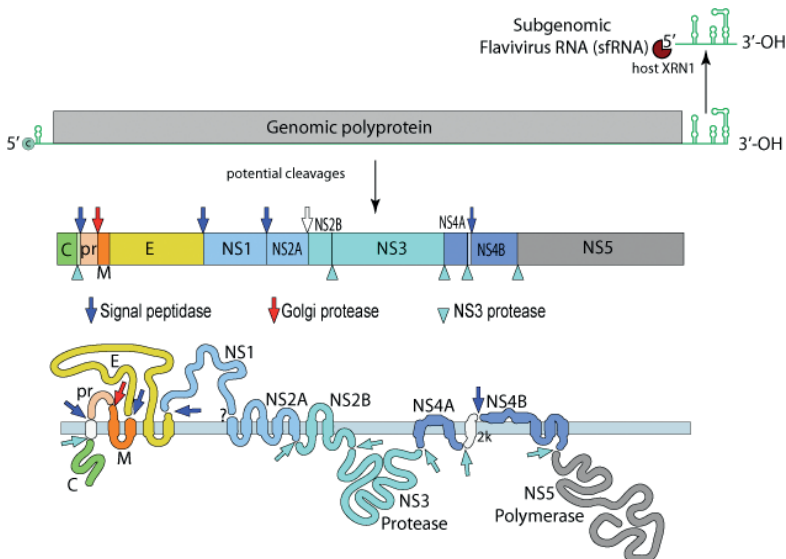
México continúa notificando casos confirmados, aunque con tendencia decreciente desde la semana epidemiológica 40 de 2016, y desde la última actualización epidemiológica pronunciada por la oficina regional para las Américas de la Organización Mundial de la Salud, con fecha 25 de agosto de 2017, no se ha confirmado circulación del ZIKV en nuevos países y territorios de las Américas.

En septiembre de 2015, en Brasil se observó un aumento en el número de bebés con microcefalia congénita en las mismas áreas donde se informó por primera vez el ZIKV, y en el mes de febrero de 2016 se habían registrado más de 4,300 casos de microcefalia (Schuler-Faccini *et al.*, 2016). Después de estas observaciones hechas por los investigadores

brasileños, los investigadores de la Polinesia Francesa, de forma retrospectiva, encontraron un mayor número de anomalías fetales, incluyendo microcefalia, tiempo después de que el brote de ZIKV se presentara en ese país (Cauchemez *et al.*, 2016).

## ESTRUCTURA Y MAPA GENÓMICO

El ZIKV es un virus de ARN de cadena sencilla de polaridad positiva, con un genoma de 10,794 nucleótidos. El genoma codifica para diez proteínas virales: C-prM-E-NS1-NS2A-NS2B-NS3-NS4A-NS4B-NS5 (figura 1). La cadena de ARN, además de las funciones de ARN mensajero y de molde para el proceso de replicación viral, interviene en la regulación de las funciones celulares, pues se digiere parcialmente por una endonucleasa de la célula hospedera que genera un ARN subgenómico esencial para la patogenicidad, de la misma forma en que lo ha mostrado el virus dengue (Manokaran *et al.*, 2015; Goertz *et al.*, 2018; Mazeaud *et al.*, 2018).



**Figura 1.** Mapa genómico de los Flavivirus. Se señalan los sitios de corte potenciales, tanto del genoma como de la poliproteína. Fuente: <https://viralzone.expasy.org/6756>.

Usada con permiso.

## MÉTODOS DE TRANSMISIÓN DEL ZIKV

En África existe un ciclo de transmisión silvestre del ZIKV que involucra a primates y especies forestales; por su parte, en Asia, aún no ha sido identificado un ciclo de transmisión silvestre. Las especies de mosquitos *Ae. africanus*, *Ae. luteocephalus*, *Ae. furcifer* y *Ae. Taylori* pueden ser los probables vectores enzoóticos en África y Asia (Diallo *et al.*, 2014).

Por otro lado, en entornos urbanos y suburbanos, el ZIKV se transmite en un ciclo de transmisión humano-mosquito-humano. Dos especies de *Aedes* (*Ae. aegypti* y, en menor medida, *Ae. albopictus*) (Grard *et al.*, 2014) se han relacionado con casi todos los brotes conocidos, aunque otras dos especies (*Ae. hensilli* y *Ae. polynesiensis*) se creía que eran los vectores responsables de los brotes en los Estados Federados de Micronesia (Ledermann *et al.*, 2014) y la Polinesia Francesa (Musso *et al.*, 2014).

En América *Ae. aegypti* y *Ae. albopictus* son las especies de *Aedes* (*Stegomyia*) más conocidas. A pesar de la asociación de *Ae. aegypti* y *Ae. albopictus* con brotes, se cree que *Ae. aegypti* tiene la capacidad vectorial más alta de los dos (Chouin-Carneiro *et al.*, 2016). Tanto *Ae. aegypti* como *Ae. albopictus* pican principalmente durante el día y están ampliamente distribuidos en todo el mundo tropical y subtropical. *Aedes albopictus* puede existir en zonas más templadas que *Ae. Aegypti*; así extiende el rango potencial de ambos para producir brotes (Monaghan *et al.*, 2016).

Actualmente se focaliza la atención en el ciclo de transmisión “no vectorial” del ZIKV, ya que existe evidencia considerable que indica que se puede transmitir de la madre al feto durante el embarazo. Dentro de dichas evidencias se encuentra el aislamiento de ARN del virus en el líquido amniótico de madres cuyos fetos mostraban anomalías cerebrales detectadas por ecografía (Calvet *et al.*, 2016; Meaney-Delman *et al.*, 2016); la identificación de antígeno y ARN virales en tejido cerebral y placentas de niños nacidos con microcefalia (Martines *et al.*, 2016), y la detección de ARN viral en los tejidos de abortos involuntarios (Calvet *et al.*, 2016; Martines *et al.* 2016); la frecuencia y los factores de riesgo que contribuyen a este tipo de transmisión aún no están bien establecidos.

Se han encontrado evidencias de la transmisión sexual del ZIKV en relaciones vaginales y anales (Deckard *et al.*, 2016; Musso *et al.*, 2015). Estas evidencias incluyen la detección de partículas virales, así como del ARN viral (a menudo con alto título) en el espermatozoides hasta seis meses después de la infección y en secreciones vaginales hasta ocho semanas posteriores a la infección (Atkinson *et al.*, 2016).

Aunque la transmisión del ZIKV a través de hemoderivados aún no se ha registrado, es probable que ocurra, debido a que ya se tiene documentada la transmisión de otros flavivirus por esta ruta (Franchini y Velati, 2016).

Existe un caso registrado de una mujer en Venezuela como evidencia de la transmisión del virus a través de la leche materna, basado en la identificación genómica de los virus en la leche y en la sangre del infante (Blohm *et al.*, 2018).

#### PATOGÉNESIS, TROPISMO CELULAR E HÍSTICO DEL ZIKV

Un mecanismo potencial para la microcefalia observada es que el ZIKV infecta y desencadena preferentemente la apoptosis en las células progenitoras neuronales (Dang *et al.*, 2016; Tang *et al.*, 2016), aunque también infecta las neuronas maduras en un menor grado (Tang *et al.*, 2016). Esta capacidad del ZIKV para infectar y lesionar células progenitoras puede contribuir a su impacto en el desarrollo neurológico en el cerebro; de hecho, la inoculación intraventricular directa con ZIKV en los cerebros de fetos en desarrollo de ratones silvestres dio lugar a una infección cortical, adelgazamiento, inhibición de la diferenciación de células neuroprogenitoras y microcefalia (Li *et al.*, 2016). Aunque esta ruta de inoculación intraventricular no es fisiológica, este modelo confirmó la capacidad del ZIKV para causar la muerte celular y el daño de la corteza cerebral en un modelo animal. En el mismo modelo animal de ratones silvestres, la inoculación posnatal intracraneal directa de ZIKV causó el agotamiento de las células proliferativas y alteró el compartimento de células madre de la zona ventricular, así como la interrupción de las neuronas piramidales corticoespinales (Huang *et al.*, 2016).

La infección directa de las células progenitoras neuronales puede no ser el único factor que contribuya a la microcefalia inducida por ZIKV. La infección de las células de la cresta neural craneal puede dar lugar a la producción de citocinas inflamatorias que actúan de manera parácrina para agotar los grupos de células progenitoras neurales, al promover su apoptosis (Dang *et al.*, 2016). En estudios en humanos, el ARN del ZIKV se ha encontrado tanto en tejidos maternos como en fetales, incluida la sangre del cordón umbilical, varios tipos de células placentarias, líquido amniótico y el cerebro humano fetal y neonatal en desarrollo. El ARN del ZIKV también se detectó en el cerebro y la placenta de fetos humanos abortados espontáneamente en el primero y segundo trimestres (Martines *et al.*, 2016).

Los estudios de infección *in vitro* de células placentarias humanas han demostrado que el ZIKV se replica en macrófagos placentarios (células de Hofbauer), trofoblastos y células endoteliales fetales, e induce la expresión de genes que codifican para proteínas antivirales (Tabata *et al.*, 2016). En un estudio, los trofoblastos humanos aislados de la placenta de un producto a término fueron relativamente resistentes a la infección, en parte debido a la secreción de IFN tipo III (Bayer *et al.*, 2016). La edad gestacional y la variación genética en los factores del huésped dentro de la placenta pueden afectar la vulnerabilidad relativa de los tipos de células placentarias a la infección por ZIKV (Tabata *et al.*, 2016). Los estudios en modelos humanos y animales han demostrado que la infección por ZIKV puede resultar en la persistencia de virus infecciosos y ácido nucleico viral en varios fluidos corporales (por ejemplo semen, saliva, lágrimas y orina) y órganos blanco, incluidos los sitios con privilegios inmunitarios (por ejemplo, ojos, cerebro y testículos y el tracto genital femenino) (Driggers *et al.*, 2016).

## CUADRO CLÍNICO

Es relevante mencionar que el período de incubación del ZIKV es desconocido, pero sí es similar a la de otros flavivirus transmitidos por mosquitos, por lo que se espera que sea, en general, al menos de una semana.

De las personas infectadas con ZIKV alrededor del 19% presenta síntomas atribuibles a la infección; estos síntomas se presentan entre el tercero y el décimo día después de contraer la infección, lo que revela que la gran mayoría de las personas infectadas por ZIKV son asintomáticas.

Los síntomas más comunes que se presentan por la infección de ZIKV son erupción macular o papular y prurítica, fiebre (cuando se presenta es generalmente en un periodo corto), artritis o artralgia, conjuntivitis no purulenta, mialgias, cefalea, dolor retroocular, edema de manos y tobillos y vómitos; estos síntomas también se presentan en la mujer embarazada (DGE, 2016).

La Dirección General de Epidemiología define un caso probable de infección por ZIKV como aquel en el cual el paciente presenta exantema generalmente maculopapular y pruriginoso, y al menos dos o más de los siguientes signos y síntomas clínicos: fiebre, cefalea, conjuntivitis no purulenta, artralgias, mialgias, edema periarticular, prurito, dolor retroocular, y que se identifique asociación epidemiológica (presencia del vector en el área geográfica, que existan casos confirmados en la localidad o antecedente de contacto sexual sin protección en las dos semanas previas a la aparición de los síntomas con una persona que en las ocho semanas previas al contacto sexual tenga antecedente de residir en un área con transmisión del ZIKV o con presencia de vectores, o viajar a ella).

En la mujer embarazada esta definición operacional solo pide que la paciente presente dos o más de todos los datos clínicos descritos anteriormente para que se clasifique como un caso probable de infección por ZIKV (DGE, 2016).

## COMPLICACIONES CLÍNICAS

Sin duda alguna, lo que más ha preocupado a los investigadores y al gremio médico en general son las complicaciones que acarrea la infección por ZIKV. Una de esas complicaciones son las neurológicas, ya que se ha observado una relación temporal y geográfica entre el aumento en el número de casos de síndrome de Guillain-Barré y brotes de ZIKV en

el Pacífico y las Américas (Cao-Lormeau *et al.*, 2016b; ECDC, 2014). Un estudio de casos y controles en la Polinesia Francesa reveló una fuerte asociación (odds ratio > 34) entre el síndrome de Guillain-Barré y la infección por ZIKV, pues los resultados de los estudios electrofisiológicos eran compatibles con la neuropatía axonal subtipo motor agudo del síndrome de Guillain-Barré (Cao-Lormeau *et al.*, 2016a).

La segunda complicación que se presenta por la infección del ZIKV es la que aqueja a la mujer embarazada y al producto; hablamos de las alteraciones fetales y el síndrome congénito por ZIKV. Aunque el comportamiento de las alteraciones fetales resultantes de la infección fetal por ZIKV en los seres humanos aún no se ha determinado, se presume que el riesgo de efectos adversos en el feto es más alto durante el primer trimestre; no obstante, el riesgo persiste en el segundo y el tercer trimestre, con resultados de alteraciones fetales observadas en madres con seroconversión después de la semana gestacional dieciocho (Driggers *et al.*, 2016).

La microcefalia es un hallazgo clínico que se ha presentado en los productos de madres que sufrieron infección por ZIKV, se define como una cabeza de tamaño pequeño para la edad gestacional y el sexo, y es indicativo de un problema subyacente con el crecimiento del cerebro (Woods y Parker, 2013), el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos de América (CDC, por su sigla en inglés) ha recomendado que se defina la microcefalia como una circunferencia occipitofrontal por debajo del tercer percentil para la edad gestacional y el sexo (Fleming-Dutra *et al.*, 2016). La microcefalia puede ocurrir como resultado de la interrupción de la secuencia cerebro-fetal, un proceso en el cual, después del desarrollo relativamente normal del cerebro en el embarazo temprano, el colapso del cráneo fetal provoca la destrucción del tejido cerebral fetal (Corona-Rivera *et al.*, 2001).

Investigadores en Brasil han informado de algunos casos de lactantes con microcefalia moderada o grave relacionada con la infección por ZIKV y con la interrupción de la secuencia cerebro-fetal (Driggers *et al.*, 2016).

Los resultados de ARN del ZIKV en el líquido amniótico de los fetos con microcefalia (Calvet *et al.*, 2016) y en el tejido cerebral de fetos y



recién nacidos con microcefalia (Driggers *et al.*, 2016; Martines *et al.*, 2016), así como las altas tasas de esta afección entre los bebés nacidos de madres con antecedente comprobado de infección aguda por ZIKV (Brasil *et al.*, 2016), proveen de una fuerte evidencia para vincular la microcefalia con la infección materna por ZIKV; el primer trimestre es el de mayor riesgo para el desarrollo de la microcefalia (Schuler-Faccini *et al.*, 2016). En informes de casos de microcefalia, la infección por ZIKV en la madre se produjo con mayor frecuencia entre las semanas siete y doce de gestación, pero en algunos casos ocurrió a las dieciocho semanas (Brasil *et al.*, 2016; Calvet *et al.*, 2016; Jouannic *et al.*, 2016).

Un informe preliminar de Brasil registró que las anomalías fetales detectadas por ecografía estaban presentes en el 29% de las mujeres con infección por ZIKV durante el embarazo (Brasil *et al.*, 2016).

La pérdida fetal temprana y la muerte fetal también se han observado en asociación con la infección materna por ZIKV adquirida entre las semanas seis y 32 de gestación (Brasil *et al.*, 2016; Meaney-Delman *et al.*, 2016).

Se han registrado anomalías oculares en los niños con microcefalia en Brasil (Brasil *et al.*, 2016). Las más comunes fueron atrofia coriorretiniana y anomalías del nervio óptico. Otras manifestaciones oculares en este y otros estudios de casos han incluido la pérdida del reflejo foveal, atrofia macular neuroretiniana, subluxación del cristalino y coloboma del iris. Aunque estas manifestaciones oculares se producen después de la infección por ZIKV congénita en recién nacidos, se necesitan más estudios para poder confirmar la relación entre la infección por el virus y las alteraciones oculares; por el momento se trata solo de hallazgos, que podrían estar relacionados o no con el síndrome congénito por ZIKV (Ventura *et al.*, 2016).

## DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico de la enfermedad por ZIKV, los pilares diagnósticos de la infección son la detección de ácido nucleico viral mediante RT-PCR y la detección de anticuerpos IgM mediante el ensayo de inmunoad-

sorción enzimática por captura del anticuerpo IgM contra ZIKV (MAC-ELISA). La detección de ácido nucleico viral en el suero proporciona un diagnóstico definitivo; no obstante, en la mayoría de los casos la viremia es transitoria, por lo que el diagnóstico por RT-PCR ha tenido más éxito dentro de la primera semana después de la aparición de la enfermedad clínica (CDC, 2016).

La experiencia previa con otros flavivirus relacionados sugiere que la IgM aparecerá dentro de la primera semana después de la manifestación de los síntomas y persistirá durante varios meses (Busch *et al.*, 2008). Por lo tanto, las pruebas de RT-PCR de muestras de suero obtenidas dentro de la primera semana de la enfermedad clínica y pruebas de MAC-ELISA de muestras que son negativas para RT-PCR son probablemente las que tengan más certeza para el diagnóstico (Oduyebo *et al.*, 2016).

La considerable reactividad cruzada de los anticuerpos contra flavivirus parece ser el reto más importante para la interpretación de los resultados de las pruebas serológicas (Timiryasova *et al.*, 2013).

Algunos datos limitados sugieren que el ARN del ZIKV se puede detectar en la orina, la saliva y el suero (Didier Musso *et al.*, 2015).

No se han establecido estándares de pruebas fiables para el diagnóstico prenatal de la infección por ZIKV. El líquido amniótico ha dado positivo por RT-PCR en los casos de infección por el ZIKV congénita; pese a ello, la sensibilidad de la RT-PCR en este contexto es desconocida (Meaney-Delman *et al.*, 2016; Mlakar *et al.*, 2016).

Al momento del parto, la sangre del cordón umbilical se puede estudiar mediante RT-PCR y MAC-ELISA, pero la sensibilidad para la infección prenatal por ZIKV sigue siendo desconocida. La prueba RT-PCR y las pruebas de inmunohistoquímica han sido útiles en el establecimiento de la infección por ZIKV en los tejidos de las pérdidas fetales y recién nacidos a término que murieron poco después de nacer (Martines *et al.*, 2016; Mlakar *et al.*, 2016).

A pesar de que anomalías fetales como la microcefalia y otras se pueden encontrar a partir de las semanas dieciocho a veinte de gestación (Brasil *et al.*, 2016; Jouannic *et al.*, 2016; Meaney-Delman *et al.*, 2016) a menudo no se detectan hasta más tarde en el embarazo; además, el uso

de la ultrasonografía para detectar microcefalia depende de factores clínicos y técnicos (Sarno *et al.*, 2016). Los hallazgos en la ecografía asociados con la infección por ZIKV incluyen, además de microcefalia, cuerpo calloso ausente, hidranencefalia, calcificaciones cerebrales, dilatación ventricular, atrofia cerebral, hidropesía fetal, anhidramnios y retraso del crecimiento intrauterino (Brasil *et al.*, 2016; Jouannic *et al.*, 2016; Mlakar *et al.*, 2016).

## TRATAMIENTO

Al igual que con los otros flavivirus transmitidos por mosquitos, el tratamiento para la infección por ZIKV sin complicaciones se dirige al manejo de los síntomas. No existe vacuna contra ZIKV; por lo tanto, las medidas de prevención y control se centran en evitar las picaduras de mosquitos, practicar el sexo con protección y el control del mosquito vector. En las mujeres embarazadas se recomienda evitar viajes innecesarios a las áreas de transmisión del ZIKV, evitar el contacto sexual sin protección con parejas que están en riesgo de infección, usar repelente de mosquitos, tratar las prendas previamente con permetrina, usar mosquiteros y aire acondicionado.

La forma más eficaz de controlar el vector *A. aegypti* se basa en un enfoque integrado que implica la eliminación de los sitios de cría del vector, la aplicación de larvicidas y el empleo de adulticidas. Sin embargo, existen limitaciones importantes, la participación inconsistente entre los hogares y la presencia de criaderos crípticos en los entornos urbanos modernos (Fleming-Dutra *et al.*, 2016). La mejor forma de prevenir la infección por el ZIKV sigue siendo evitar la picadura del mosquito utilizando todos los medios disponibles.

## ABORDAJE PRESENTE Y FUTURO DE LA INFECCIÓN POR ZIKV

Los retos presentes y futuros relacionados con la incidencia actual de la infección por ZIKV en las Américas están relacionados con la presentación clínica de la infección: la mayoría de los casos son asintomáticos, y los casos sintomáticos tienen una presentación con síntomas no específicos y generalmente leves. Si Brasil sirve como un barómetro para el resto de América Latina y el Caribe, un número sustancial de niños con microcefalia y otras alteraciones durante el embarazo se podrían identificar en los próximos meses. La carga potencial de la enfermedad relacionada con el síndrome de Guillain-Barré es difícil de evaluar, secundario a las dificultades con el diagnóstico serológico en zonas donde el dengue es endémico y la escasez de datos publicados sobre la incidencia.

Por esto se requiere una investigación adicional para determinar si las asociaciones observadas recientemente en cuanto a anomalías fetales, productos con alteraciones cerebrales y oculares, así como el síndrome de Guillain-Barré, simplemente reflejan una mayor incidencia durante la infección, o si son el resultado de un cambio en la virulencia viral.

En México, según los datos registrados por la Dirección General de Epidemiología en el boletín *Distribución de casos nuevos de enfermedad por mes en la población general de los Estados Unidos Mexicanos 2016*, se registraron 8,554 casos de infección por ZIKV, con una tasa de incidencia de 7.00 por cien mil habitantes; los meses de julio a octubre son los que registraron mayor número de incidencia. El mismo boletín registró 210 casos de microcefalia, con una tasa de incidencia de 9.49 por cien mil habitantes; estos casos son en general sin describirse si estuvieron asociados a infección por ZIKV. Para el año 2017 la misma Dirección General de Epidemiología publicó el boletín *Distribución de casos nuevos de enfermedad por mes en la población general de los Estados Unidos Mexicanos 2017*, en el que se registran 3,344 casos de infección por ZIKV, con una tasa de incidencia de 2.71 por cien mil habitantes, y se repiten los meses de julio a octubre como los de mayor incidencia. En cuanto a casos de microcefalia, en ese año se registraron 577 casos, con una tasa de incidencia de 26.09 por cien mil habitantes, y son los meses de marzo a junio los más incidentes.

*Experiencia de la infección por zikv en la mujer embarazada y sus hijos recién nacidos en Monterrey, Nuevo León, México*

La residencia médica en Epidemiología, sede Nuevo León, del Instituto Mexicano del Seguro Social, a través de la Coordinación de Investigación en Salud de la Delegación Nuevo León y la Unidad de Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Ginecología y Obstetricia número 23, “Doctor Ignacio Morones Prieto” (HGO23) presentó un protocolo de investigación clínica para analizar la magnitud de asociación que existe entre el antecedente de infección por ZIKV en el embarazo y la aparición de anomalías en el recién nacido.

Para ello se realizó un estudio de cohorte analítico ambispectivo que incluyó a todas las pacientes embarazadas que presentaron características clínicas sugestivas a un caso probable de enfermedad por ZIKV, atendidas en la unidad médica HGO23 de agosto de 2016 a julio de 2018, y a sus hijos, hayan nacido con o sin microcefalia u otras alteraciones fetales en el tiempo comprendido en el periodo de estudio, que cuenten con prueba molecular para la detección del ZIKV, expediente clínico completo, formato de seguimiento de la mujer embarazada con infección por ZIKV, así como pruebas diagnósticas para infección del mismo virus en el recién nacido y valoración del recién nacido hijo de madre infectada.

En el estudio participaron 125 pacientes con caso probable de infección por ZIKV durante el embarazo, quienes presentaron una mediana para la edad de 28 años y una moda de 32 años. Las características clínicas más frecuentes fueron: exantema maculo-papular pruriginoso, conjuntivitis no purulenta y edema periarticular de extremidades superiores e inferiores (100%); con un mínimo de 18 años y un máximo de 41 años. Un alto porcentaje de estas pacientes obtuvo un resultado positivo en la prueba confirmatoria de aislamiento del ZIKV por RT-PCR (104 participantes, 43.26% en el grupo de edad de 25-30 años), mientras que veintiuna de ellas dieron resultado negativo (52.38% en el grupo de edad de 25-30 años).

El 91.2% de las pacientes no presentó ningún tipo de comorbilidad al momento del diagnóstico, solo nueve de ellas (7.2%) presentaba diagnóstico de hipertensión arterial, y dos de ellas (1.6%) diabetes mellitus.

El trimestre del embarazo más frecuente (49.6%) en que se presentó la infección por ZIKV fue el segundo, que va de la semana catorce a la 27 de gestación (62/125 casos), seguido del primer trimestre, que va de las semanas de gestación cero a la trece (41.6%), y por último el tercer trimestre (de las 28 a las 42 semanas de gestación), con una frecuencia de once infecciones en este trimestre. La media de semanas de gestación al momento de la infección fue de 17.769 semanas.

A las 125 pacientes se les realizó ultrasonografía basal para evaluar perímetro cefálico y presencia de malformaciones al momento de la infección; el 100% de ellas obtuvo un ultrasonido normal para el perímetro cefálico y la no presencia de malformaciones congénitas. Del mismo modo, se realizó ultrasonografía de seguimiento, en la que no se registró dato alguno de malformaciones congénitas, pero sí alteraciones en el perímetro cefálico por ultrasonografía, resultando en valores anormales en el 24% de los casos (30 casos) y normales en el resto.

El final del embarazo preferido por las pacientes fue la atención del parto por vía abdominal (60%; 75 pacientes), mientras que en 50 pacientes su parto fue resuelto por vía vaginal (40%).

La edad gestacional del recién nacido fue de término (37 a 41 semanas de gestación) en el 97.6%, y solo tres de los recién nacidos fueron pretérmino (<37 semanas de gestación). El peso y la talla para la edad gestacional fueron valorados por un índice compuesto, y categorizado según los patrones de crecimiento de la OMS: 116 recién nacidos presentaron peso adecuado para la edad gestacional (92.8%), un recién nacido presentó alto peso (0.8%), y ocho presentaron bajo peso (6.4%); el 93.6% de los recién nacidos presentó talla adecuada, el 5.6% talla baja y solo el 0.8% talla alta.

En todos los recién nacidos se realizó la medición del perímetro cefálico al nacer y a las 24 horas del nacimiento, y el resultado se comparó con los patrones de crecimiento de la CDC. 94 de los recién nacidos (75.2%) obtuvo valores de perímetro cefálico adecuado, y 31 (24.8%) resultados con sospecha de microcefalia al nacer, y en la medición a las 24 horas se corroboró el perímetro cefálico compatible con microcefalia. Todos los recién nacidos fueron evaluados por ultrasonografía fetal en búsqueda activa de alteraciones; 104 de ellos (83.2%) resultaron

con ultrasonografía normal, nueve (7.2%) presentaron calcificaciones; cinco (4%) calcificaciones, atrofia cerebral y ventriculomegalias; tres (2.4%) ventriculomegalias, dos de ellos (1.6%) calcificaciones y atrofia cerebral; uno (0.8%) presentó calcificaciones y ventriculomegalias, y solo un recién nacido presentó atrofia cerebral (0.8%).

A los 125 recién nacidos se les realizó tamizaje para valorar la función auditiva y alteraciones oftálmicas; en todos los resultados fueron libres de alteraciones o normales. La valoración neurológica también se realizó: 118 de ellos (94.4%) no tuvieron alteración en esta valoración, tres (2.4%) presentaron alteraciones en los pares craneales y los reflejos primarios. Las alteraciones en los pares craneales, en los reflejos primarios, en la función motora con presencia de dismorfias, y la alteración en los pares craneales, en la función motora y en los reflejos primarios, obtuvieron la misma frecuencia; un caso (0.8%) para cada una de las alteraciones descritas.

En todos los recién nacidos se realizó prueba confirmatoria para detección del ZIKV por RT-PCR. Solo en dos de ellos (1.6%) se pudo aislar el virus; ambos dieron resultados positivos en cordón umbilical. En el resto (123 recién nacidos) no se pudo aislar el ZIKV en ninguna de las muestras que se tomó.

El diagnóstico final en todos estos recién nacidos se distribuyó de la siguiente manera: 92 casos (73.6%) normales o sin alteración, 29 recién nacidos (23.2%) con microcefalia, dos casos (1.6%) con ventriculomegalia, un recién nacido (0.8%) con cisterna magna aumentada y un recién nacido (0.8%) con microcefalia y ventriculomegalia.

*La infección materna por zikv durante el embarazo como factor de riesgo para la aparición de defectos al nacimiento en sus hijos recién nacidos vivos en Monterrey, Nuevo León, México*

Para evaluar la fuerza de asociación entre estas dos variables del estudio, la infección aguda por ZIKV durante el embarazo y la aparición de defectos al nacimiento en sus hijos recién nacidos, nos valimos de la evaluación del riesgo relativo con su consecuente evaluación de la significancia estadística por medio de  $p$ , y elaboramos tablas de contin-

gencia con un intervalo de confianza (IC) del 95% para cada una de las estimaciones (tabla 1).

En lo que respecta a la fuerza de asociación que existe entre la infección por ZIKV durante el embarazo y la aparición de alguna alteración en el recién nacido al nacimiento (que incluía microcefalia, ventriculomegalia y aumento de la cisterna magna) el riesgo relativo (RR IC95% inferior 0.8107 – superior 12.0835) para esta estimación fue de 3.12 ( $p=0.025$ ), y una diferencia de riesgos de 20.283, lo que se traduce en un 312% o tres veces más el riesgo de que el producto de una gesta en la cual la madre se vio afectada por infección aguda de ZIKV durante el embarazo nazca con alguna alteración neuronal, comparado con aquellos en los que las madres no presentaron infección por ZIKV durante el embarazo.

Del mismo modo se midió el riesgo de la aparición de estas alteraciones neuronales según el trimestre de infección, para calcular la fuerza de asociación entre la infección por ZIKV en la madre durante el primer trimestre y la aparición de alteraciones; dividiendo en aquellas que fueron afectadas durante el primer trimestre del embarazo y las que se vieron infectadas en el segundo y tercer trimestre, se obtuvo un valor de RR (IC95% inferior 4.5245–superior 43.558) de 14.03 ( $p<0.00001$ ) y una diferencia de riesgo de 53.5827, lo que indicando que existe catorce veces más riesgo de que aparezcan alteraciones neuronales en los recién nacidos si la infección se produce durante el primer trimestre, en comparación con las infecciones durante el segundo y el tercer trimestre.

Con los datos antes encontrados, se buscó el riesgo relativo exclusivamente para microcefalia, dependiendo del trimestre de infección por ZIKV, y con un RR (IC95% inferior 3.5297–superior 33.5919) de 10.888 ( $p<0.00001$ ) y una diferencia de incidencias de 52.9762, lo que revela que si la infección por ZIKV se produce durante el primer trimestre de gestación existen diez veces más riesgo de que el producto presente microcefalia, en comparación con las infecciones producidas en los trimestres posteriores de la gestación.

En la población estudiada se trató de establecer alguna asociación entre la edad de la madre, como un factor de riesgo, y la aparición de microcefalia en los recién nacidos, fraccionando la población de estudio



en las mujeres <31 años y las >31 años; se obtuvo un RR (IC95% inferior 0.2704-superior 1.296) de 0.592 ( $p=0.085$ ), y no se encontró una asociación estadísticamente significativa que sustente que la edad de la madre se comportó como un factor de riesgo para la aparición de microcefalia en la población estudiada.

**TABLA 1**  
Fuerza de asociación entre infección por ZIKV durante el embarazo y la aparición de defectos al nacimiento (Se señalan los distintos valores del RR con su IC del 95% y valor de  $p$ )

Factor de riesgo	Riesgo relativo (RR)	Intervalo de confianza (IC) 95%		Valor de $p$
		Inferior	Superior	
Infección ZIKV y aparición de alteraciones neuronales en el RN	3.12	0.8107	12.0835	0.025
Infección ZIKV en el primer trimestre y aparición de alteraciones neuronales en el RN	14.03	4.5245	43.558	<0.0001
Infección ZIKV en el primer trimestre y microcefalia en el RN	10.888	3.5297	33.5919	<0.0001
Edad materna y microcefalia en el recién nacido	0.592	0.2704	1.296	0.085

## DISCUSIÓN

El principal hallazgo de este estudio de cohorte fue principalmente haber encontrado un riesgo general de 312% para la aparición de defectos neurológicos posiblemente asociados con la infección por ZIKV evidentes en el nacimiento, en las mujeres que se atendieron en la unidad HGO23 y que tenían infección aguda y sintomática por ZIKV durante el embarazo confirmada por RT-PCR.

El riesgo general de defectos congénitos evidentes para las infecciones producidas durante el primer trimestre del embarazo fue del 140%, y

el riesgo de microcefalia para las infecciones durante el primer trimestre fue del 108%. En segundo lugar, aunque se pudieron observar defectos de nacimiento como consecuencia de la infección por ZIKV en cualquier trimestre del embarazo, nuestros datos mostraron que el riesgo de defectos al nacimiento era mayores cuando la infección por ZIKV se produjo en el primer trimestre del embarazo, hallazgo consistente con informes de estudios anteriores (Rasmussen *et al.*, 2016; Schuler-Faccini *et al.*, 2016). El porcentaje de bebés con defectos neurológicos al nacimiento fue del 26.4%, porcentaje mayor que los encontrados en estudios cohorte similares de los EE.UU., donde el porcentaje encontrado fue del 6% y el 5% para los otros territorios de esta nación (Honein *et al.*, 2017), pero es muy inferior al 42% observado en la cohorte brasileña (Brasil *et al.*, 2016). Esta diferencia es atribuible al porcentaje más amplio de recién nacidos con defectos congénitos neurológicos más amplios.

Las fortalezas de nuestro estudio incluyen el tamaño y la homogeneidad de la cohorte de mujeres embarazadas que vivían en una región en la que se produjo un brote de ZIKV, y que fueron seguidas prospectivamente desde el momento en que se desarrollaron los síntomas de la infección aguda por ZIKV y la confirmación mediante RT-PCR, hasta el resultado del embarazo. El estudio se realizó en una unidad médica de tercer nivel, la cual es una unidad de referencia de áreas geográficas bien definidas, y se brindó un alto nivel de atención a todas las embarazadas que se atendieron en este hospital. Reconocemos que nuestro estudio tiene limitaciones. Primero, se enfocó solo en embarazadas que tenían una infección aguda y sintomática por ZIKV; aunque se esperaba que la tasa de complicaciones fuera más alta entre las mujeres con infección sintomática y con aislamiento del ARN viral, un estudio observacional en el que participaron mujeres de EE.UU. no mostró diferencias significativas en la tasa de defectos del nacimiento entre los recién nacidos hijos de mujeres que evolucionaron con infección aguda de ZIKV sintomático y los hijos de mujeres con infección asintomática por ZIKV durante el embarazo (Rasmussen *et al.*, 2016). Segundo, no pudimos evaluar completamente la presencia del ARN viral del ZIKV en las muestras de los recién nacidos, y fue positivas solo el 1.6% de las muestras, aunque esto también se encontró en los estudios realizados en modelos

animales en Brasil (Cugola *et al.*, 2016), en que la cepa brasileña de ZIKV no obtuvo títulos virales detectables en el feto, probablemente debido a que el virus no se replicó suficientemente en las placentas de los ratones; del mismo modo, otro estudio encontró que se puede deber a los trofoblastos humanos que resultan ser resistentes a la infección, en parte debido a la inhibición mediada por IFN tipo III (Bayer *et al.*, 2016), aunque muy seguramente la edad gestacional, la variación genética y la vulnerabilidad de las células placentarias son las responsables de que no se haya aislado el ARN viral en las muestras de los recién nacidos (Tabata *et al.*, 2016).

En conclusión, el haber sido expuesta la mujer a la infección por ZIKV durante el embarazo aumenta en tres veces más el riesgo de que su hijo presente algún defecto neurológico al nacer, posiblemente asociado a la infección por este virus, y la aparición de estos defectos es más común en los recién nacidos cuyas madres habían sido infectadas por ZIKV en el primer trimestre del embarazo. Resultaría interesante hacer un seguimiento a largo plazo de los bebés para evaluar las manifestaciones de inicio tardío que no se detectan en el nacimiento.

El pronóstico a largo plazo con respecto a la actual epidemia de ZIKV en las Américas es incierto, aunque esto no debe obviar la necesidad de estrategias de prevención y control inmediato y a largo plazo del vector.

Lo que está claro es la necesidad de abordar rápida y sistemáticamente las lagunas de investigación identificadas. Esto incluye una comprensión completa de la frecuencia y el universo completo de los resultados clínicos resultantes de la infección fetal por ZIKV, y de los factores ambientales que influyen en la aparición, así como el desarrollo de herramientas diagnósticas discriminatorias para los flavivirus, sin dejar de lado el desarrollo de una vacuna para proteger a los humanos contra la enfermedad.

## REFERENCIAS

- Atkinson, B.; Hearn, P.; Afrough, B.; Lumley, S.; Carter, D.; Aarons, E. J. y R. Hewson (2016), "Detection of Zika Virus in Semen", *Emerging Infectious Diseases*. Disponible en: <https://doi.org/10.3201/eid2205.160107>.
- Bayer, A.; Lennemann, N. J.; Ouyang, Y.; Bramley, J. C.; Morosky, S.; Marques, E. T. D. A. y C. B. Coyne (2016), "Type III Interferons Produced by Human Placental Trophoblasts Confer Protection against Zika Virus Infection", *Cell Host & Microbe*. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.03.008>
- Blohm, G. M.; Lednicky, J. A.; Márquez, M.; White, S. K.; Loeb, J. C.; Pacheco, C. A.; Nolan, D. J.; Paisie, T.; Salemi, M.; Rodríguez-Morales, A. J.; Morris, J. G.; Pulliam, J. R. C. y A. E. Paniz-Mondolfi (2018), "Evidence for Mother-to-Child Transmission of Zika Virus Through Breast Milk", *Clinical Infectious Diseases*, 66(7):1120–1121.
- Brasil, P.; Pereira, J. P.; Moreira, M. E.; Ribeiro Nogueira, R. M.; Damasceno, L.; Wakimoto, M. y K. Nielsen-Saines (2016), "Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro", *The New England Journal of Medicine*, NEJMoA1602412. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoA1602412>.
- Busch, M. P.; Kleinman, S. H.; Tobler, L. H.; Kamel, H. T.; Norris, P. J.; Walsh, I. y S. Caglioti (2008), "Virus & Antibody Dynamics in Acute West Nile Virus Infection", *The Journal of Infectious Diseases*, 198(7):984–993. Disponible en: <https://doi.org/10.1086/591467>.
- Calvet, G.; Aguiar, R. S.; Melo, A. S. O.; Sampaio, S. A.; de Filippis, I.; Fabri, A. y A. M. B. de Filippis (2016), "Detection & sequencing of Zika Virus from Amniotic Fluid of Fetuses with Microcephaly in Brazil: A Case Study", *The Lancet Infectious Diseases*, 16(6): 653–660. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00095-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00095-5).
- Campos, G. S.; Bandeira, A. C. y S. I. Sardi (2015), "Zika Virus Outbreak, Bahia, Brazil", *Emerging Infectious Diseases*, 21(10), 1885–1886. Disponible en: <https://doi.org/10.32301/eid2110.150847>.
- Cao-Lormeau, V.-M.; Blake, A.; Mons, S.; Lastère, S.; Roche, C.; Vanhomwegen, J. y F. Ghawché (2016a) "Guillain-Barré Syndrome Outbreak Associated with Zika Virus Infection in French Polynesia: A Case-control Study", *The Lancet*, 387(10027): 1531–1539. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00562-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00562-6).
- Cao-Lormeau, V.-M.; Blake, A.; Mons, S.; Lastère, S.; Roche, C.; Vanhomwegen, J. y F. Ghawché (2016b), "Guillain-Barré Syndrome Outbreak Caused by Zika

- Virus Infection in French Polynesia”, *The Lancet*, 387:1531–39. Disponible en: <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>.
- Cardoso, C. W.; Paploski, I. A. D.; Kikuti, M.; Rodrigues, M. S.; Silva, M. M. O.; Campos, G. S. y G. S. Ribeiro (2015), “Outbreak of Exanthematous Illness Associated with Zika, Chikungunya, & Dengue Viruses, Salvador, Brazil”, *Emerging Infectious Diseases*, Disponible en: <https://doi.org/10.3201/eid2112.151167>.
- Cauchemez, S.; Besnard, M.; Bompard, P.; Dub, T.; Guillemette-Artur, P.; Eyrolle-Guignot, D. y H. P. Mallet (2016), “Association between Zika Virus & Microcephaly in French Polynesia, 2013–15: A Retrospective Study”, *The Lancet*, 387(10033):2125–2132. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00651-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00651-6).
- CDC (2016), Zika MAC-ELISA for Use under an Emergency Use.
- Chang, C.; Ortiz, K.; Ansari, A. y M. E. Gershwin (2016), “The Zika Outbreak of the 21st Century”, *Journal of Autoimmunity*, 68:1–13. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2016.02.006>.
- Chouin-Carneiro, T.; Vega-Rua, A.; Vazeille, M.; Yebakima, A.; Girod, R.; Goinadin, D. y A. B. Failloux (2016), “Differential Susceptibilities of *Aedes Aegypti* & *Aedes Albopictus* from the Americas to Zika Virus”, *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 10(3). Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004543>.
- Corona-Rivera, J. R.; Corona-Rivera, E.; Romero-Velarde, E.; Hernández-Rocha, J.; Bobadilla-Morales, L. y A. Corona-Rivera (2001), “Report & Review of the Fetal Brain Disruption Sequence”, *European Journal of Pediatrics*, 160(11):664–7. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s004310100813>.
- Cugola, F. R.; Fernandes, I. R.; Russo, F. B.; Freitas, B. C.; Dias, J. L. M.; Guimarães, K. P. y P. C. B. B. Beltrão-Braga (2016), “The Brazilian Zika Virus Strain causes Birth Defects in Experimental Models”, *Nature*. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nature18296>.
- Dang, J.; Tiwari, S. K.; Lichinchi, G.; Qin, Y.; Patil, V. S.; Eroshkin, A. M. y T. M. Rana (2016), “Zika Virus depletes Neural Progenitors in Human Cerebral Organoids through Activation of the Innate Immune Receptor TLR3”, *Cell Stem Cell*, Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.stem.2016.04.014>.
- Deckard, D. T.; Chung, W. M.; Brooks, J. T.; Smith, J. C.; Woldai, S.; Hennessey, M. y Mead, P. (2016), “Male-to-Male Sexual Transmission of Zika Virus — Texas, January 2016”, *MMWR. Morbidity & Mortality Weekly Report*, 65(14):372–374. Disponible en: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6514a3>.

- DGE (2016), “Lineamientos estandarizados para la vigilancia epidemiológica y diagnóstico por laboratorio de infección por virus Zika”, *Lineamientos estandarizados para la vigilancia epidemiológica y diagnóstico por laboratorio de infección por virus Zika*, 52. Disponible en: [http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/lineamientos/2016/lineamientos\\_ve\\_y\\_lab\\_virus\\_zika.pdf](http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/lineamientos/2016/lineamientos_ve_y_lab_virus_zika.pdf).
- Diallo, D.; Sall, A. A.; Diagne, C. T.; Faye, O.; Ba, Y. y M. Diallo (2014), “Zika Virus emergence in Mosquitoes in Southeastern Senegal, 2011”, *PLoS ONE*, 9(10). Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109442>.
- Dick, G. W. (1952a), *Zika Virus (II). Pathogenicity & Physical Properties. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine & Hygiene*, vol. 46. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/0035-9203\(52\)90043-6](https://doi.org/10.1016/0035-9203(52)90043-6).
- (1952b), “Zika Virus (I). Isolations & Serological Specificity”, *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine & Hygiene*, 46(5):509–520. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/0035-9203\(52\)90042-4](https://doi.org/10.1016/0035-9203(52)90042-4).
- y H. Johns (1952), “Epidemiological Notes on Some Viruses Isolated in Uganda”, *Public Health*, 41(1):119. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0033-3506\(27\)80078-8](https://doi.org/10.1016/S0033-3506(27)80078-8).
- Driggers, R. W.; Ho, C.-Y.; Korhonen, E. M.; Kuivanen, S.; Jääskeläinen, A. J.; Smura, T. y O. Vapalahti (2016), “Zika Virus Infection with Prolonged Maternal Viremia & Fetal Brain Abnormalities”, *New England Journal of Medicine*, 374(22):2142–2151. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1601824>.
- Duffy, M. R.; Chen, T.-H.; Hancock, W. T.; Powers, A. M.; Kool, J. L.; Lanciotti, R. S. y E. B. Hayes (2009), “Zika Virus Outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia”, *The New England Journal of Medicine*, 360(24):2536–2543. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0805715>.
- Dupont-Rouzeyrol; Biron, O’Connor, Huguon, D. (2016), “Infectious Zika Virus in Breastmilk”, *The Lancet*, 6736(16):5–6. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00625-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00625-5).
- ECDC (2014), “Rapid Risk Assessment - Zika Virus Infection Outbreak, French Polynesia. 14 February 2014”, *ECDC. European Centre for Disease Prevention & Control*, febrero, 1–12. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Zika-virus-French-Polynesia-rapid-risk-assessment.pdf>.
- Fleming-Dutra, K. E.; Nelson, J. M.; Fischer, M.; Staples, J. E.; Karwowski, M. P.; Mead, P. y S. A. Rasmussen (2016), “Update: Interim Guidelines for Health Care Providers Caring for Infants & Children with Possible Zika Virus Infection — United States, February 2016”, *MMWR. Morbidity & Mortality Weekly*

- Report*, 65(7):182–187. Disponible en: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6507e1>.
- Franchini, M. y C. Velati (2016), “Blood Safety & Zoonotic Emerging Pathogens: Now it’s the Turn of Zika Virus!”, *Blood Transfusion*, 14(2):93–94. Disponible en: <https://doi.org/10.2450/2015.0187-15>.
- Grard, G.; Caron, M.; Mombo, I. M.; Nkoghe, D.; Mboui Ondo, S.; Jiolle, D. y E. M. Leroy (2014), “Zika Virus in Gabon (Central Africa) —2007: A New Threat from *Aedes Albopictus*?”, *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 8(2), e2681. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002681>.
- Göertz, G. P.; Abbo, S. R.; Fros, J. J. y G. P. Pijlman (2018), “Functional RNA during Zika Virus Infection”, *Virus Res*, 254:41-53. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2017.08.015>.
- Hennessey, M.; Fischer, M. y J. E. Staples (2016), “Zika Virus Spreads to New Areas - Region of the Americas, May 2015-January 2016”, *American Journal of Transplantation*, 16(3):1031–1034. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/ajt.13743>.
- Honein, M. A.; Dawson, A. L.; Petersen, E. E.; Jones, A. M.; Lee, E. H.; Yazdy, M. M. y D. J. Jamieson (2017), “Birth Defects among Fetuses & Infants of US Women with Evidence of Possible Zika Virus Infection during Pregnancy”, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.19006>.
- Huang, W. C.; Abraham, R.; Shim, B. S.; Choe, H. y D. T. Page (2016), “Zika Virus Infection during the Period of Maximal Brain Growth causes Microcephaly & Corticospinal Neuron Apoptosis in Wild Ttype Mice”, *Scientific Reports*. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/srep34793>.
- Imperato, P. J. (2016), “The Convergence of a Virus, Mosquitoes, & Human Travel in Globalizing the Zika Epidemic”, *Journal of Community Health*. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10900-016-0177-7>.
- Jouannic, J.-M.; Friszer, S.; Leparç-Goffart, I.; Garel, C. y D. Eyrolle-Guignot (2016), Zika Virus Infection in French Polynesia”, *The Lancet*, 387(10023):1051–1052. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00625-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00625-5).
- Ledermann, J. P.; Guillaumot, L.; Yug, L.; Saweyog, S. C.; Tided, M.; Machieng, P. y A. M. Powers (2014), “*Aedes hensilli* as a Potential Vector of Chikungunya y Zika Viruses”, *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 8(10). Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003188>.
- Li, H.; Saucedo-Cuevas, L.; Regla-Nava, J. A.; Chai, G.; Sheets, N.; Tang, W. y J. G. Gleeson (2016), “Zika Virus Infects Neural Progenitors in the Adult

- Mouse Brain & Alters Proliferation”, *Cell Stem Cell*. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.stem.2016.08.005>.
- Mallet, H. P.; Vial, A. L. y D. Musso (2015), “Bilan de l'épidémie à virus Zika en Polynésie française, 2013-2014. French Polynesia Outbreak of Zika in French Polynesia, 2013-2014”, *Bulletin d'Information Sanitaire, Épidémiologique et Statistiques*, 13:1–5. Disponible en: [http://www.hygiene-publique.gov.pf/IMG/pdf/no13\\_-\\_mai\\_2015\\_-\\_zika.pdf](http://www.hygiene-publique.gov.pf/IMG/pdf/no13_-_mai_2015_-_zika.pdf).
- Manokaran, G.; Finol, E.; Wang, C. y J. Gunaratne (2015), “Dengue Subgenomic RNA binds TRIM25 to inhibit Interferon Expression for Epidemiological Fitness”, 350(6257):217–222.
- Martines, R. B.; Bhatnagar, J.; Keating, M. K.; Silva-Flannery, L.; Muehlenbachs, A.; Gary, J. y S. Zaki (2016), “Notes from the Field: Evidence of Zika Virus Infection in Brain & Placental Tissues from Two Congenitally Infected Newborns & Two Fetal Losses - Brazil, 2015”, *MMWR. Morbidity & Mortality Weekly Report*, 65(06):1–2. Disponible en: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6506e1er>.
- Mazeaud, C.; Freppel, W. y L. Chatel-Chaix (2018), “The Multiples Fates of the Flavivirus RNA Genome during Pathogenesis”, *Front Genet*, 9:595. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00595>.
- Meaney-Delman, D.; Hills, S. L.; Williams, C.; Galang, R. R.; Iyengar, P.; Hennenfent, A. K. y D. J. Jamieson (2016), “Zika Virus Infection among U.S. Pregnant Travelers - August 2015–February 2016”, *MMWR. Morbidity & Mortality Weekly Report*, 65(08):211–214. Disponible en: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6508e1>.
- Mlakar, J.; Korva, M.; Tul, N. y M. Popović (2016), “Zika Virus Associated with Microcephaly”, *NEJM. New England Journal of Medicine*. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMe1601862>.
- Monaghan, A. J.; Morin, C. W.; Steinhoff, D. F.; Wilhelmi, O.; Hayden, M. H.; Quattrocchi, D. A. y K. Ernst (2016), “On the Seasonal Occurrence & Abundance of the Zika Virus Vector Mosquito *Aedes Aegypti* in the Contiguous United States”, *PLoS Current Outbreaks*, 1:31. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/currents.outbreaks.50dfc7f46798675fc63e7d7da563da76>.  
Authors.
- Musso, D.; Nilles, E. J. y V. M. Cao-Lormeau (2014), “Rapid Spread of Emerging Zika Virus in the Pacific Area”, *Clinical Microbiology & Infection*, 20(10):O595–O596. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12707>.



- Musso, D.; Roche, C.; Nhan, T. X.; Robin, E.; Teissier, A. y V. M. Cao-Lormeau (2015), "Detection of Zika Virus in Saliva", *Journal of Clinical Virology*, 68:53–55. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2015.04.021>.
- Musso, D.; Roche, C.; Robin, E.; Nhan, T.; Teissier, A. y V. M. Cao-Lormeau (2015), "Potential Sexual Transmission Of Zika Virus", *Emerging Infectious Diseases*, 21(2):359–361. Disponible en: <https://doi.org/10.3201/eid2102.141363>.
- Oduyebo, T.; Petersen, E. E.; Rasmussen, S. A.; Mead, P. S.; Meaney-Delman, D.; Renquist, C. M. y D. J. Jamieson (2016), "Update: Interim Guidelines for Health Care Providers Caring for Pregnant Women & Women of Reproductive Age with Possible Zika Virus Exposure - United States, 2016", *MMWR. Morbidity & Mortality Weekly Report*, 65(05):122–127. Disponible en: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6505e2>.
- Rasmussen, S. A.; Jamieson, D. J.; Honein, M. A. y L. R. Petersen (2016), "Zika Virus & Birth Defects - Reviewing the Evidence for Causality", *New England Journal of Medicine*, 374(20):1981–1987. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMSr1604338>.
- Sánchez-González, J. M.; Ramos-Remus, C.; Jácome-Sánchez, B.; García-Ortiz, R.; Flores-Ramos, J., y F. Santoscoy Hernández (2016), "Virus Zika en México", *Revista Latinoamericana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio*, 63(1):4–12. Disponible en: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=a9h&AN=115747856&lang=es&site=ehost-live>.
- Sarno, M.; Sacramento, G. A.; Khouri, R.; do Rosário, M. S.; Costa, F.; Archanjo, G. y A. R. P. de Almeida (2016), "Zika Virus Infection & Stillbirths: A Case of Hydrops Fetalis, Hydranencephaly & Fetal Demise", *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 10(2). Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004517>.
- Schuler-Faccini, L.; Ribeiro, E. M.; Feitosa, I. M. L.; Horovitz, D. D. G.; Cavalcanti, D. P.; Pessoa, A. y M. T. V. Sanseverino (2016), "Possible Association Between Zika Virus Infection & Microcephaly - Brazil, 2015", *MMWR. Morbidity & Mortality Weekly Report*, 65(3):1–4. Disponible en: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6503e2er>.
- Shragai, T.; Tesla, B.; Murdock, C. y L. C. Harrington (2017), "Zika & Chikungunya: Mosquito-borne Viruses in a Changing World", *Annals of the New York Academy of Sciences*. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/nyas.13306>.
- Tabata, T.; Pettitt, M.; Puerta-Guardo, H.; Michlmayr, D.; Wang, C.; Fang-Hoover, J. y L. Pereira (2016), "Zika Virus targets Different Primary Human Pla-

- cental Cells, suggesting two Routes for Vertical Transmission”, *Cell Host & Microbe*. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.07.002>.
- Tang, H.; Hammack, C.; Ogden, S. C.; Wen, Z.; Qian, X.; Li, Y. y G. L. Ming (2016), “Zika Virus infects Human Cortical Neural Progenitors & attenuates their Growth”, *Cell Stem Cell*. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.stem.2016.02.016>.
- Timiryasova, T. M.; Bonaparte, M. I.; Luo, P.; Zedar, R.; Hu, B. T. y S. W. Hildreth (2013), “Optimization & Validation of a Plaque Reduction Neutralization Test for the Detection of Neutralizing Antibodies to Four Serotypes of Dengue Virus Used in Support of Dengue Vaccine Development”, *American Journal of Tropical Medicine / Hygiene*, 88(5):962–970. Disponible en: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.12-0461>.
- Ventura, C. V.; Maia, M.; Ventura, B. V.; Van der Linden, V.; Araújo, E. B.; Ramos, R. C. y L. O. Ventura (2016), “Ophthalmological Findings in Infants with Microcephaly & Presumable Intra-uterus Zika Virus Infection”, *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, 79(1):1–3. Disponible en: <https://doi.org/10.5935/0004-2749.20160002>.
- Woods, C. G. y A. Parker (2013), “Investigating Microcephaly”, *Archives of Disease in Childhood*, 98(9):707–713. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2012-302882>.
- World Health Organization (WHO) (2015), “Zika Virus Outbreaks in the Americas”, *Releve epidemiologique hebdomadaire / Section d’hygiene du Secretariat de la Societe des Nations = Weekly Epidemiological Record / Health Section of the Secretariat of the League of Nations*, 90(45):609–610. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/jour>.

# CAPÍTULO V

## SÍFILIS

CONSUELO CHANG RUEDA<sup>1</sup>  
ANA OLIVIA CAÑAS URBINA<sup>2</sup>  
ÁNGEL LUGO TRAMPE<sup>3</sup>  
KARINA DEL CARMEN TRUJILLO MURILLO<sup>3</sup>  
MARISOL ESPINOZA RUIZ<sup>1</sup>  
ALEJANDRO RUÍZ SÁNCHEZ<sup>1</sup>

### RESUMEN

Las enfermedades de transmisión sexual, cómo la sífilis, han acompañado al hombre desde sus inicios; en los últimos años esta enfermedad ha sido controlada por el uso de los antimicrobianos, pero no eliminada, debido a hábitos sexuales como tener sexo sin condón y seguir manteniendo encuentros sexuales a pesar de padecer la enfermedad. El presente capítulo nos ofrece un panorama de la sífilis, desde el punto de vista histórico, clínico y epidemiológico.

---

1 Facultad de Ciencias Químicas, UNACH, Tapachula, Chiapas

2 Facultad de Medicina Humana, UNACH, Tuxtla Gutiérrez, Chiapas.

3 Facultad de Medicina Humana, UNACH, Tapachula, Chiapas.

## INTRODUCCIÓN

El nombre “sífilis” fue creado por el poeta y cirujano veronés Girolamo Fracastoro en su poema en latín *Syphilis sive morbus gallicus* (“Sífilis o la enfermedad francesa”), en 1530. El protagonista de la obra es un pastor llamado Sífilus (quizá una variante de Síphylus, un personaje de *Las metamorfosis* de Ovidio), que cuidaba de los rebaños del rey Alcihtous. Molesto con el dios griego Apolo, ya que este quemaba los árboles y consumía los brotes que alimentaban a las ovejas, decidió no adorarle a él, sino al rey. En represalia, Apolo lo castigó junto con todo el reino, afectándolos de una enfermedad horrible, que llamó “sífilis”, por el pastor. Agregándole el sufijo -is a la raíz Syphilus, Fracastoro creó el nuevo nombre de la enfermedad, y lo incluyó en su libro de medicina *De contagionibus* (“Sobre las enfermedades contagiosas”, Venecia, 1584) (Armijo, 1976).

## LA SÍFILIS SEGÚN ALBERTO DURERO

El origen y la antigüedad de la sífilis representan una de las controversias no resueltas más importantes en la historia de la medicina. Las preguntas fundamentales de esta controversia son: ¿Llegó la sífilis al Viejo Mundo desde el Nuevo Mundo a través de la tripulación de Cristóbal Colón? —como parece indicarlo que la primera epidemia de esta enfermedad en Europa fuera registrada en 1493—, o, ¿se originó la sífilis en el Viejo Mundo y permaneció como una enfermedad no identificada hasta que a finales del siglo xv se hizo notoria por una mayor virulencia o transmisibilidad? En relación con esa controversia se han elaborado dos hipótesis del origen de la sífilis que generan debate en el campo de la antropología y la historiografía.

## HIPÓTESIS PRECOLOMBINA

La hipótesis precolombina sostiene que las treponemosis, incluida la sífilis, son un conjunto de variantes de una enfermedad que se fue extendiendo tanto en el Viejo como en el Nuevo Mundo. Esta hipótesis sostiene que la sífilis era una infección de transmisión sexual (ITS) del Nuevo Mundo que la tripulación de Cristóbal Colón habría llevado a Europa. Fue elaborada por Gonzalo Fernández de Oviedo y Ruy Díaz de Isla, dos médicos españoles presentes al momento del retorno de Cristóbal Colón desde América, en 1493.

Los defensores actuales dicen que está demostrado que hay esqueletos de nativos americanos precolombinos con lesiones sifilíticas y vinculan a la tripulación del primer viaje de Colón (1492) con la epidemia de sífilis en el sitio de los alemanes contra Nápoles (1494).

Plutarco Naranjo crítica la hipótesis colombina desarrollada por Gonzalo Fernández de Oviedo y Ruy Díaz de Isla e indica que sus observaciones son errores históricos o fantasías, y que, por el contrario, la sífilis llegó a América desde Europa. Según este autor, no había en las expediciones personal con el conocimiento médico suficiente para identificar o reconocer las distintas enfermedades venéreas; asimismo, Fernández de Oviedo carecería de dicho conocimiento y no había reconocido enfermos ni en Europa ni en el Nuevo Mundo. Otra observación que hace Plutarco Naranjo es que el médico Diego Álvarez de Chanca, que acompañó a Cristóbal Colón y describió con lujo de detalles diversas enfermedades tanto de los marineros que los acompañaron como de los aborígenes, no hizo mención a ningún tipo de enfermedad con manifestaciones cutáneas que sugirieran el diagnóstico de sífilis. Finalmente, este autor hace notar el hecho de que la sífilis continuó expandiéndose en el Viejo Mundo mientras que en el Nuevo no se presentaron epidemias (Crosby y Alfred, 1969; Crosby, 1972).

## HIPÓTESIS DEL ORIGEN EN EL VIEJO MUNDO

En Europa sus manifestaciones se habrían confundido con la lepra. De acuerdo con esta hipótesis, la pinta apareció en África y Asia alrededor de 15,000 años A. C., con un reservorio natural animal. El pian se habría desarrollado como consecuencia de mutaciones de la pinta alrededor de 10,000 años A. C. y se habría extendido por todo el mundo excepto en América, que se encontraba aislada. La sífilis endémica emergió del pian alrededor de 7,000 años A. C. como consecuencia de los cambios climáticos (aparición de clima árido). Alrededor de 1,000 años A. C. la sífilis transmitida sexualmente apareció en el sudoeste asiático debido a las bajas temperaturas de la época posglacial, y de ahí se extendió a Europa y el resto del mundo. Desde entonces ha sufrido diversas mutaciones y manifestaciones clínicas, y es notoria la forma clínica, “venérea”, predominante en el siglo xv, probablemente acentuada por la reincorporación de cepas desde América (Armelagos *et al.*, 2012).

La epidemiología de la primera presentación de sífilis de fines del siglo xv no define si la enfermedad era nueva o si provenía de una enfermedad anterior.

Las lesiones en esqueletos de la edad neolítica se deben a la sífilis. Incluso en esqueletos de 2,000 años A. C. en Rusia, con lesiones óseas patognomónicas, aunque tales lesiones se pueden confundir con lesiones lepromatosas. Quizá Hipócrates haya descrito los síntomas de la sífilis en su etapa terciaria.

También en las ruinas de Pompeya (que fue enterrada en el año 79 por el volcán Vesubio) se han encontrado esqueletos con signos que podrían ser de sífilis congénita.

De acuerdo con un trabajo científico de la Universidad de Bradford (Reino Unido) hecho público en junio de 1999, en un cementerio de una abadía agustiniana en el puerto de Kingston upon Hull (noreste de Inglaterra) usado entre 1119 y 1539, se encontraron 245 esqueletos, de los cuales tres tenían signos claros de sífilis. Los estudios con el C<sub>14</sub> indicaron que el varón con las señales más evidentes de sífilis había fallecido entre 1300 y 1450.

Algunos científicos piensan que la sífilis pudo ser introducida en América tras los contactos entre vikingos.

En octubre de 2010, una excavación de esqueletos llevada a cabo en Gran Bretaña supuso un nuevo sustento para esta hipótesis, por cuanto los exámenes de los expertos indicaron que la enfermedad era conocida en este país dos siglos antes del viaje de Cristóbal Colón.

### HIPÓTESIS UNITARIA

Esta hipótesis, que algunos consideran variante de la hipótesis precolombina, sostiene que todas las treponemosis corresponden a una sola enfermedad original, desarrollada muy antiguamente, quizás en el Paleolítico superior en el África subsahariana, y que desde ahí y desde entonces se extendió globalmente y sus variaciones serían consecuencia de las diferencias geográficas y climáticas. En otras palabras, la pinta, el pian, la sífilis y otras treponemosis son respuestas adaptativas del *T. pallidum* a diferencias ambientales. Existe evidencia de la existencia de treponemosis prácticamente en todos los continentes en la época precolombina. En América, las manifestaciones de la treponemosis en la época precolombina eran la sífilis venérea, en clima templado (América del Sur), y el pian, en clima tropical (Caribe). Esta hipótesis indica que el pian pudo haberse extendido desde África Occidental hacia la península ibérica en relación con el comercio de esclavos africanos negros, 50 años antes del viaje de Cristóbal Colón. El pian, endémico en África en ese momento, se manifestó en Europa de diversas formas, una de ellas era la sífilis venérea; es decir, de transmisión sexual.

### SIGLO XX

En 1901 el bacteriólogo alemán Paul Ehrlich sintetizó el salvarsán, un compuesto orgánico del arsénico concebido específicamente para el tratamiento de la sífilis, el que se convirtió en uno de los primeros fármacos sintéticos eficaces para la curación de enfermedades infecciosas.

En 1905 Schaudinn y Hoffmann descubrieron el agente causal de la enfermedad. En 1913, Hideyo Noguchi –un bacteriólogo japonés que trabajaba en el Instituto Rockefeller– demostró que la presencia de la espiroqueta *Treponema pallidum* (en el cerebro de un paciente con parálisis progresiva) era la causante de la sífilis. El salvarsán (y su derivado, el neosalvarsán) se abandonaron a partir de 1944, en favor del tratamiento antibiótico con penicilina, mucho más eficaz. Para probar la penicilina, durante los años 1946 a 1948 Estados Unidos llevó a cabo experimentos sobre sífilis en ciudadanos de Guatemala, sin el consentimiento ni conocimiento de los hombres y mujeres que fueron utilizados como cobayas.

## EXPERIMENTOS SOBRE SÍFILIS EN GUATEMALA

Durante los años 1946 a 1948 se llevaron a cabo en Guatemala experimentos sobre sífilis, dentro de un programa patrocinado y ejecutado por el gobierno de Estados Unidos de América. Fueron experimentos con humanos en los cuales médicos, por lo general estadounidenses, infectaron sin consentimiento de las víctimas –a numerosos guatemaltecos, soldados, reos, pacientes psiquiátricos, prostitutas e, incluso, niños en orfandad– inoculándoles sífilis y otras enfermedades venéreas como gonorrea, para comprobar la efectividad de nuevos fármacos, tanto antibióticos –en especial penicilina–, como distintos tratamientos preventivos (*El País*, 2011; *Prensa Libre*, 2010).

“Fueron los experimentos del diablo’. Las víctimas de los ensayos de Estados Unidos de América en Guatemala en los años cuarenta todavía sufren los efectos de la sífilis que les inocularon: nadie les advirtió, nadie los curó”, artículo de José Elías (Guatemala) en el periódico *El País* del 26 de marzo de 2011.

“Las inyecciones cambiaron mi vida’, Marta Lidia Orellana sonríe poco. En el ocaso de su vida, los recuerdos de un pasado doloroso aún siguen sin respuestas claras”, artículo en el periódico *Prensa Libre* del 7 de octubre de 2010.

El experimento Tuskegee fue un estudio clínico llevado a cabo entre 1932 y 1972 en la ciudad estadounidense de Tuskegee (Alabama), por



el Servicio Público de Salud de Estados Unidos. Entonces, 600 seres humanos afroestadounidenses, en su mayoría analfabetos, fueron estudiados para observar la progresión natural de la sífilis si no era tratada y si se podía llegar hasta la muerte (<http://www.portaldehistoria.com/secciones/epidemias/sifilis.asp>; Chin, 2001).

La sífilis es una infección bacteriana crónica causada por el *Treponema pallidum*, subespecie *pallidum*. La enfermedad ha sido reconocida por los médicos y el público en general por cientos de años. Durante el mismo período, la enfermedad ha sido muy estigmatizada, lo que ha obstaculizado las estrategias de intervención como el tamizaje.

En los países de ingresos bajos y medios, la sífilis es un problema relativamente común, y es una fuente de morbilidad, incluidos los resultados adversos del embarazo y la aceleración de la transmisión del VIH. Por el contrario, en Europa Occidental y las Américas las tasas de la enfermedad tienden a fluctuar periódicamente, desafiando tanto a los clínicos como a los sanitaristas durante la aplicación de las medidas de control y después de ellas, solo para reaparecer después de un período de menor incidencia de la enfermedad. La incidencia de sífilis ha vuelto a aumentar en Europa occidental y las Américas, y ahora se desarrolla desproporcionadamente entre los hombres que practican el coito homosexual.

Las manifestaciones clínicas, el poder de transmisión a otros y el tratamiento recomendado varían en función de la historia natural de la infección: Aunque es fácilmente reconocible por su nombre, tanto por los clínicos como por el público en general, a veces los esfuerzos para controlarla se han visto obstaculizados por la poca familiaridad con sus manifestaciones clínicas, el diagnóstico y el manejo (Dixan y Wasserheit, 1991; Dallabeta y Gina, 1997; Clement *et al.*, 2014).

## EPIDEMIOLOGÍA

Se producen más de cinco millones de casos nuevos de sífilis en todo el mundo, y la mayoría de las infecciones ocurren en los países de ingre-

los bajos y medios, donde la infección es endémica y las infecciones congénitas son frecuentes.

Los programas de cribado de la OMS han reducido los índices de sífilis materna e infantil en más de un tercio, mientras que la sífilis congénita ha sido eliminada en al menos una nación (Cuba).

Por el contrario, en los países de ingresos más elevados, la infección es menos común y ocurre desproporcionadamente en personas de sectores marginales de la sociedad, como los que viven en la pobreza, con un acceso deficiente a la atención de la salud, o las minorías raciales, étnicas y sexuales.

En los países de altos ingresos, la sífilis se transmite principalmente dentro de estrechas redes sexuales y sociales, una característica que permite observar que, aunque la enfermedad es relativamente poco frecuente, más del 15% al 20% de los casos de sífilis diagnosticados anualmente en Estados Unidos de América fueron diagnosticados antes.

En contraste con la epidemia observada en Estados Unidos de América durante la década de 1990, que en gran medida afectó a personas heterosexuales, en asociación con una epidemia concomitante del consumo de *crack* y cocaína, el resurgimiento actual en Europa occidental y las Américas ha afectado en forma desproporcionada a los hombres que tienen sexo con hombres, y ha estado estrechamente vinculada con la infección por el VIH (Dixan y Wasserheit, 1991; Dallabeta y Gina, 1997; Clement *et al.*, 2014).

Este perfil de resurgimiento periódico de la sífilis ocurre en períodos de diez a quince años, y ha sido atribuido a la falta de continuidad de las medidas de control, al cambio en las conductas de riesgo (como el consumo de cocaína *crack*) y al nivel de la población, al crecimiento y la disminución de la inmunidad parcial a la infección del huésped.

Poco después del reconocimiento de la epidemia del VIH, epidemiológicamente, la sífilis ha estado estrechamente asociada a la infección por el VIH. Las úlceras genitales sifilíticas están densamente infiltradas con linfocitos (las principales células objetivo de la infección por el VIH), y así proporcionan una puerta de entrada para la adquisición del VIH y un foco para su transmisión (y la de la sífilis) a otros.

En 2014, en Estados Unidos de América, casi el 40% de las personas diagnosticadas con sífilis fase 1 estaban infectadas con el VIH en el momento del diagnóstico de sífilis, y en algunos lugares, del 3.5% al 4% de los que eran VIH negativos en el momento de la infección se infectaron con VIH en el año posterior al diagnóstico. La incidencia del VIH en la década posterior al diagnóstico de sífilis el diagnóstico de VIH fue de una incidencia del 20%. Por otra parte, los investigadores han sugerido que en las personas con VIH las manifestaciones de sífilis o la respuesta a la terapia recomendada podrían ser diferentes, como resultado del efecto del VIH en la inmunidad del huésped. Sin embargo, analizadas más cuidadosamente, las diferencias no suelen ser estadísticamente significativas, lo que reafirma la variabilidad sustancial de las manifestaciones sifilíticas. Por otra parte, después de diagnóstico de sífilis, los pacientes que reciben tratamiento para el VIH podrían ser más profundamente estudiados y seguidos con más regularidad, lo que podría introducir un sesgo que favorecería la variabilidad de la presentación de la sífilis y la respuesta a la terapia entre personas coinfectadas con el VIH (Schwyer y Meheus, 1993; Stamm, 2016; <http://www.mayoclinic.org/es-es/diseases>).

Aunque la sífilis es una enfermedad infecciosa crónica que puede causar morbilidad a lo largo de su historia natural, la infección es transmisible a otros (con excepción de la infección congénita), solo durante los primeros años de la infección, lo que ha llevado a que las medidas de control se centren en las etapas primaria, secundaria y latente temprana, algunas veces llamadas sífilis infecciosa. Después de dos a tres años de infección no tratada, la transmisión es rara y la atención principal se enfoca en la morbilidad individual, incluida la neurosífilis tardía, la sífilis cardiovascular y las infecciones gomatosas. Según datos de la OMS, en el mundo existen doce millones de nuevos casos de sífilis, como se puede observar en la tabla 1, y en el caso de México lo podemos observar en la tabla 2:

**TABLA 1**  
Casos nuevos de sífilis en cada región del mundo

África subsahariana	4,000,000
Sur de Asia y Asia Pacífico	4,000,000
Latinoamérica y el Caribe	3,000,000
Norte de África y Oriente Medio	370,000
Europa Occidental	140,000
Europa Oriental y Asia Central	100,000
Norteamérica	100,000
Australia y Nueva Zelanda	10,000

**TABLA 2**  
Casos de sífilis en México durante los años 2017 y 2018

Año	2017	2018
Sífilis congénita	136	300
Sífilis adquirida	4,603	5,640
Infección gonocócica del tracto genitourinario	4,633	4,179
Total	9,372	10,119

Fuente: *Boletín Epidemiológico*, Dirección General de Epidemiología, 2018.

## PATOGÉNESIS

La sífilis es causada por el *T. pallidum*, subespecie *pallidum*, una bacteria delgada y larga (de 0.15  $\mu\text{m}$  por 6-15  $\mu\text{m}$ ), que crece lentamente y no puede ser cultivada para fines clínicos. El ADN del *T. pallidum* subsp *pallidum* tiene una gran homología (>99%) con el de otros patógenos *Spirochaetes*, incluyendo *T. pallidum* subsp *pertenue*, el agente causal del pian, y el *T. carateum*, el organismo causante de la pinta ([https://es.wikipedia.org/wiki/Treponema\\_pallidum](https://es.wikipedia.org/wiki/Treponema_pallidum)).

El alto grado de homología del ADN entre las subespecies ha permitido el uso de pruebas serológicas de sífilis para el diagnóstico de infecciones no sífilíticas como el pian. En áreas donde coexisten ambas infecciones, esto puede dar lugar a confusión en cuanto a cuál de las infecciones está representada por las pruebas serológicas positivas (Lobdell y

Owsley, 1974; Dylewski y Duong, 2007; <http://www.revistamedica.8m.com/histomed11A.htm>).

Con excepción de la sífilis congénita, la sífilis se contagia principalmente por contacto directo con las lesiones, aunque una pequeña proporción se propaga por vía hemática (por ejemplo, durante las transfusiones de sangre directa o por el consumo de drogas inyectables). Debido al lento crecimiento del organismo, la infección tiene un período de incubación prolongado de tres semanas desde el momento de la inoculación hasta la aparición de las lesiones iniciales (primarias) en el sitio de la inoculación.

A diferencia de otras infecciones transmitidas sexualmente, este largo período de incubación entre la enfermedad y la adquisición y el desarrollo de las lesiones infecciosas ofrece la oportunidad de interrumpir la transmisión de la sífilis. Sin intervención, el organismo se difunde ampliamente por vía hemática y el sistema nervioso central (SNC) lo que posteriormente podría dar lugar a las manifestaciones clínicas de la infección (Lugones, 1990; Pelve, 1996).

## PRESENTACIONES CLÍNICAS E HISTORIA NATURAL

La historia natural de la sífilis es la de una infección crónica que puede causar un cúmulo de manifestaciones clínicas durante los primeros dos a tres años, seguido por una fase latente típicamente prolongada que puede evolucionar hacia la fase de infección terciaria clínicamente aparente, años o incluso décadas después de la infección inicial.

Debido a que las lesiones sifilíticas suelen ser asintomáticas y pueden aparecer en regiones del cuerpo donde podrían pasar inadvertidas, no todas las personas infectadas tienen signos clásicos de una o más de las etapas clínicas de la infección. La infección se transmite por vía sexual a otros, solamente durante los estadios temprano, primario y secundario; sin embargo, la transmisión congénita puede ocurrir años después de entrar en latencia.

La sífilis primaria se caracteriza por una lesión en el sitio de inoculación de la infección. La manifestación clínica principal en la sífilis

primaria es una solución de continuidad indolora, usualmente solitaria e indurada. La lesión ulcerada aparece típicamente de dos a tres semanas después del contacto directo con las lesiones infecciosas de otra persona (Masemann, 1987; Lugones, 1990; Willar, 1990; Pelve, 1996).

Aunque los chancros son más frecuentes en los hombres en el pene distal, pueden localizarse en casi cualquier lugar donde se produjo el contacto directo con la lesión de otra persona infectada, y aunque a veces en las mujeres pasan inadvertidas, están bien descritas en la vagina y el cuello uterino, en el recto y en zonas vecinas, en la boca y en otras partes del cuerpo potencialmente expuestas, como los dedos y el cuello.

Las úlceras genitales que imitan los chancros son más comúnmente manifestaciones del herpes genital, pero pueden estar causadas por un chancro sifilítico, traumas, erupciones por fármacos y otros procesos dérmicos. El chancro primario puede estar acompañado de linfadenopatías regionales no sensibles, y está presente en la base de la lesión, en la cual podría ser demostrable. Sin tratamiento, luego de un período de tres a seis semanas, las lesiones primarias se resuelven espontáneamente sin cicatrices. Con tratamiento, las lesiones empiezan a resolverse en pocos días (Goldstein y Glejzer, 2006; Giacaniay col., 2014).

La erupción de la sífilis secundaria puede ser generalizada o localizada; pustulosa, macular, escamosa. La sífilis secundaria es el síndrome clínico de la sífilis más comúnmente reconocido, en particular en las mujeres y en los hombres que tienen sexo con hombres, presumiblemente porque las lesiones vaginales internas o las anogenitales indoloras de la sífilis primaria han pasado inadvertidas. Más tarde, o a veces en forma coexistente con la lesión primaria, las manifestaciones secundarias de la infección resultan en la diseminación de la infección por vía hemática. Aunque la manifestación clásica de la sífilis secundaria es una erupción cutánea indolora, con máculas de 1 cm a 2 cm, rojizas o de color cobre, las lesiones en las palmas o las plantas, la erupción de la sífilis secundaria tiene un aspecto extraordinariamente variable y puede ser moderada o generalizada, y comprometer las membranas mucosas, así como el epitelio cutáneo, lo que ha llevado a denominar a la sífilis como la gran simuladora.

Cuando están afectadas las membranas mucosas, las lesiones pueden aparecer como parches mucosos muy y ciertas áreas húmedas podrían tener un aspecto exuberante y verrugoso que se asemeja a las verrugas denominadas condiloma lata. La erupción de la sífilis secundaria puede ser generalizada o localizada; pustulosa, macular, escamosa, y puede imitar a otros procesos dérmicos como la pitiriasis rosada, la psoriasis o las erupciones por fármacos. Se observan síntomas comunes como malestar, mialgias, dolor de garganta, cefalea o fiebre baja. Además de las manifestaciones cutáneas, también puede haber linfadenopatías difusas, hepatoesplenomegalia, hepatitis, síndrome nefrótico y otros síntomas que pueden pasar inadvertidos para los médicos que no tienen un alto índice de sospecha, posiblemente por incapacidad para levantar una historia sexual (por ejemplo, el número y el tipo de parejas sexuales) como parte de la evaluación de las manifestaciones clínicas difíciles de caracterizar. Sin tratamiento, las lesiones de la sífilis secundaria pueden resolverse espontáneamente sin dejar cicatrices. La resolución de las manifestaciones no tratadas de la sífilis secundaria suele tardar semanas o meses. Después de la resolución de las manifestaciones secundarias, la sífilis entra en una fase latente en la cual las manifestaciones están ausentes, y la infección solo puede descubrirse mediante pruebas serológicas (<http://www.quierosaber.org/ets/sifilis.html>; Peláez, 1997).

Como guía, la sífilis latente se divide en temprana y tardía, una diferenciación que afecta las decisiones terapéuticas y las recomendaciones para las parejas sexuales. Según observaciones del Oslo Study of Untreated Syphilis precoz a principios del siglo xx, al cabo de uno o dos años después de la resolución de las manifestaciones secundarias, alrededor del 25% de las personas sin tratamiento tendrán manifestaciones de sífilis secundaria recurrente y, por lo tanto, nuevamente será potencialmente infecciosa para las parejas sexuales. Las manifestaciones clínicas recurrentes en la sífilis latente temprana ocurren durante el primer año de latencia. Después de un período de años, o incluso décadas, según los datos de la era preantibiótica, casi un tercio de las personas con sífilis latente no tratada tendrá manifestaciones como la neurosífilis tardía (parálisis general o tabes dorsal), sífilis cardiovascular o sífilis gomata. La sífilis cardiovascular se manifiesta con mayor frecuencia como un

aneurisma de la aorta ascendente, insuficiencia valvular aórtica o enfermedad coronaria. El goma (que podría aparecer en prácticamente cualquier sitio) es una lesión reactiva y granulomatosa que provoca síntomas como resultado de su efecto de masa o de inflamación local. A partir de la segunda parte del siglo xx, las enfermedades cardiovasculares y la sífilis gomata se han vuelto muy raras (Spence, 1983).

### AFECTACIÓN NEUROLÓGICA EN LA SÍFILIS

La neurosífilis es una complicación temida pero poco conocida de la infección que puede ocurrir en cualquier momento durante la evolución de la infección. Las anomalías del líquido cefalorraquídeo (LCR) se pueden detectar en el Sistema Nervioso Central (SNC) en una proporción sustancial de pacientes con sífilis temprana, muchos de los cuales no tienen síntomas neurológicos. La importancia de la invasión y su impacto en la toma de decisiones terapéuticas, en particular en las primeras etapas de la infección, son temas de debate y de las investigaciones en curso. En la era preantibiótica, las anomalías del LCR determinan la duración de la terapia. Ahora hay poca evidencia de que la presencia de anomalías en el LCR afecten los resultados terapéuticos en los pacientes con sífilis temprana tratados con penicilina de acción prolongada. En etapas posteriores, se cree que las anomalías del LCR en individuos infectados asintomáticos identifican a aquellos con mayor riesgo de neurosífilis que requieren una terapia más intensiva. La neurosífilis clínica puede manifestarse de diversas maneras, las que se correlacionan aproximadamente con la duración de la infección, aunque algunos hallazgos, como la afectación ocular (uveítis, parálisis de los nervios craneales, etcétera), pueden presentarse durante todo el período de sífilis no tratada. Algunas personas con sífilis podrían presentarse con el síndrome de meningitis aséptica, con cefalea y meningismo leve (meningitis sifilítica). La meningitis sifilítica grave fue una forma relativamente rara de neurosífilis; sin embargo, estudios más actuales sugieren que los signos y síntomas meníngeos leves podrían estar presentes en más del 40% de las personas con sífilis secundaria y, al igual que la infección



secundaria, pueden resolverse sin tratamiento. Más tarde en la historia natural de la enfermedad, la inflamación de las arterias pequeñas y medianas del SNC puede dar lugar a un accidente cerebrovascular o a manifestaciones de sífilis meningovascular, varios años después de la infección (normalmente de cinco a diez años, aunque posiblemente antes en los pacientes con VIH).

El reconocimiento de la sífilis meningovascular en personas relativamente jóvenes brinda la oportunidad de hacer un tratamiento adicional para prevenir déficits neurológicos irreversibles como el accidente cerebrovascular. Las manifestaciones más comunes de la sífilis meningovascular son la hemiplejía, la afasia o las convulsiones relacionadas con la afectación de la arteria cerebral media o sus ramas. Más tarde, en el curso de la sífilis no tratada, la infección crónica del SNC puede conducir a la parálisis general o, menos comúnmente, a la tabes dorsal. La parálisis general es una causa de demencia progresiva, muerte neuronal, atrofia e infiltración linfocítica meníngea, y representaba hasta el 10% de las internaciones en hospitales psiquiátricos en la era preantibiótica. Las manifestaciones de la parálisis general progresiva incluyen demencia, convulsiones y una gran variedad de síndromes psiquiátricos. Los pacientes con parálisis general tienen un LCR anormal, con elevación de los leucocitos y las proteínas y pruebas serológicas para la sífilis anormales. Una vez diagnosticada la enfermedad, el objetivo terapéutico en la parálisis general es detener la progresión clínica, pero la reversión de los déficits neurológicos es menos común. En la última parte del siglo XX y principios del siglo XXI, la parálisis se ha vuelto rara. La otra manifestación clínica de la neurosífilis tardía, la tabes dorsal, parece resultar de la participación de los nervios de los haces posteriores y las raíces nerviosas espinales. La tabes temprana suele presentarse como dolores relámpago, que ocurren como dolor radicular abrupto, grave, no provocado, y síntomas de ataxia que reflejan la pérdida de la sensibilidad propioceptiva. En el examen físico se observan anomalías pupilares como la pupila de Argyll-Robinson, la arreflexia y la pérdida de la sensibilidad vibratoria. Aunque generalmente ocurre como resultado de las alteraciones de los nervios largos de la pierna, estos episodios dolorosos pueden ocurrir en casi cualquier sitio, incluyendo el abdomen, y causar

las denominadas crisis viscerales. Como la parálisis general, la tabes dorsal se ha convertido en un cuadro poco frecuente en la era antibiótica.

## DIAGNÓSTICO

El método más común para la detección, el diagnóstico y el seguimiento de los factores que influyen en el rendimiento de la prueba es el análisis serológico. El cultivo de *T. pallidum* es difícil y por lo general se utiliza solo para la investigación. Los modelos animales, que la mayoría de las veces utilizan la inoculación del conejo, han sido valiosos para el aislamiento del *T. pallidum*, así como para estudiar la respuesta del huésped a la infección. Es preferible la detección directa del *T. pallidum* en el exudado de la lesión en pacientes con sífilis primaria y secundaria, pero estas pruebas no son accesibles en muchos entornos. Tradicionalmente, para detectar el *T. pallidum* se utiliza la microscopia de campo oscuro; sin embargo, no hay disponibilidad suficiente de microscopios de campo oscuro o de la experiencia para usarlo. Las alternativas para la detección del *T. pallidum* son la microscopia de fluorescencia y la amplificación de ácidos nucleicos (PCR o RT-PCR). El método más común para la detección, el diagnóstico y el seguimiento de los factores que influyen en el rendimiento de la prueba es el análisis serológico. Este análisis es sensible y específico, posee valor predictivo, es reproducible, y puede variar dependiendo del propósito de la prueba. Un punto de partida útil en la interpretación de las pruebas serológicas es revisar el motivo de su solicitud y el uso deseado de sus resultados. Así, en situaciones tales como el tamizaje, además de la sensibilidad, las consecuencias de la mala identificación de una persona infectada (o no) son importantes para la selección e interpretación de la prueba, mientras que cuando la prueba se utiliza para el diagnóstico, su sensibilidad cobra mayor importancia. Cuando se utiliza para evaluar la respuesta a la terapia, la reproducibilidad de la prueba y el tiempo de respuesta a la terapia previsto son importantes. Se utilizan dos tipos diferentes de pruebas, normalmente en forma secuencial, una para identificar a los individuos infectados y una segunda prueba para confirmar los resultados y reducir los falsos

positivos. Las pruebas para la sífilis no treponémica se basan en la detección de los antígenos sintetizados a partir de la lecitina, el colesterol y la cardiolipina, que reaccionan con los anticuerpos producidos en respuesta a la presencia del *T. pallidum*. Las pruebas prototípicas no treponémicas son la reagina plasmática rápida y la prueba de laboratorio para la investigación de enfermedades venéreas (VDRL), la cual detecta los anticuerpos IgG e IgM. Los títulos de anticuerpos encontrados usando estas pruebas se corresponden aproximadamente con la etapa de la enfermedad; aumentan durante la infección primaria y el pico tardío en las etapas secundarias o en los estadios latentes tempranos de la infección. Por lo tanto, incluso sin terapia, los títulos de anticuerpos treponémicos pueden disminuir gradualmente de manera espontánea, y en algunos pacientes se tornan no reactivos. Las pruebas no treponémicas también pueden proporcionar información cuantitativa sobre cambios en las concentraciones de anticuerpos, y son útiles para evaluar la respuesta terapéutica. Más adelante, con un resultado exitoso, los títulos de anticuerpos disminuirán en la mayoría de los pacientes, pero no en todos, y la respuesta es más rápida en las personas con estadios más tempranos de la enfermedad y con títulos más elevados durante el tratamiento. En la mayoría de los pacientes con sífilis temprana se produce una declinación de dos diluciones (cuatro veces) de los títulos de la prueba serológica, por lo general dentro de los tres a seis meses de tratamiento. La infección sifilítica previa no retrasa considerablemente la respuesta serológica a la terapia. Después del tratamiento, casi el 15% al 20% de los pacientes tratados con éxito será serorresistente y no experimentará un descenso de dos o más veces de los títulos en la prueba no treponémica, aun a los doce meses del tratamiento. En la mayoría de estos pacientes, el pretratamiento no logra disminuir más los títulos en las pruebas no treponémicas. Es más probable que los pacientes con sífilis y títulos más bajos sean serorresistentes después de la terapia recomendada. Las pruebas treponémicas, que detectan anticuerpos contra los antígenos treponémicos, también son de uso común. En el pasado, estos antígenos se generaban por la propagación de *T. pallidum* en animales, pero más recientemente se han utilizado antígenos clonados molecularmente para desarrollar pruebas serológicas para la sífilis de

bajo costo automatizadas. Los ensayos previos incluyen anticuerpos treponémicos fluorescentes adsorbidos (FTA-ABS) y aglutinación de partículas de *T. pallidum* (TPPA), más baratos, fáciles de realizar y automatizables, las el inmunoensayo enzimático se han convertido en una prueba ampliamente utilizada. Independientemente, más que cuantitativas, las pruebas treponémicas tienden a ser cualitativas, pero a menudo siguen siendo positivas de por vida, a pesar de la terapia exitosa, y, por lo tanto, no son útiles para evaluar la respuesta a la terapia. Las pruebas positivas falsas para la sífilis pueden dar lugar a un tratamiento, a ansiedad y a la estigmatización de las personas que no tienen sífilis. Los falsos positivos no treponémicos son más comunes en los pacientes con enfermedades reumatoideas (por ejemplo, lupus eritematoso sistémico), embarazo, infecciones crónicas (por ejemplo, endocarditis infecciosa, VIH y micobacterias crónicas), uso de medicamentos parenterales y otros trastornos que tienden a generar niveles elevados de inmunoglobulina circulante. Las pruebas no treponémicas falsas biológicas positivas también pueden ocurrir en aproximadamente el 1% de la población general, en individuos que no tienen factores predisponentes conocidos. Si las pruebas treponémicas están realizadas en primer lugar, la prevalencia positivas falsas y los factores asociados a ellas no está bien definida. En un estudio de más de 140,000 pacientes, 2,743 (57%) de los 4,834 individuos con pruebas treponémicas inicialmente positivas mostraron reacciones plasmáticas rápidas no reactivas, y 866 (18%) tuvieron resultados falsamente positivos. Las tasas de inmunoensayos con enzimas treponémicas que no pudieron confirmarse con otras pruebas no treponémicas fueron más elevadas entre los pacientes de poblaciones consideradas de baja prevalencia de la sífilis que entre los grupos de alta prevalencia. Como resultado, actualmente, los centros de detección de Estados Unidos de América recomiendan que, si primero se hacen las pruebas treponémicas, en los pacientes cuyas pruebas no treponémicas son negativas se debe hacer una segunda prueba treponémica no relacionada. Como los costos han disminuido y la facilidad de las pruebas ha aumentado, la denominada prueba de algoritmo inverso ha llegado a ser más ampliamente utilizada. En esta, inicialmente se hace una prueba treponémica seguida de un ensayo no treponémico de confirmación

para los pacientes con una primera prueba positiva. El enfoque ha demostrado ser altamente eficaz para detectar a las poblaciones de baja prevalencia, pero tiene un valor cuestionable cuando se utiliza para individuos con antecedentes de sífilis o en poblaciones con una elevada prevalencia relativa de sífilis, debido a la frecuente detección de anticuerpos treponémicos persistentes. En los últimos años, las pruebas rápidas disponibles (<30 min), que son baratas y se pueden hacer en el punto de atención, se pueden utilizar fuera de los laboratorios de rutina, en sangre entera, suero o plasma. La mayoría de las pruebas utilizan antígenos treponémicos y han permitido aumentar el número de pruebas, lo que ayuda al cribado prenatal como parte de las medidas para prevenir la sífilis congénita en los países de bajos y medios recursos y en entornos como la atención de urgencia, que de otro modo dependen del diagnóstico sindrómico para orientar las decisiones terapéuticas. Sin un alto índice de sospecha y familiaridad con las manifestaciones prototípicas de la infección, el diagnóstico de sífilis a veces no se hace (Schryver y Mehers, 1993; Singh y Romanowski, 1999; Pickering, 2006; Gladys *et al.* 2016).

## DIAGNÓSTICO DE NEUROSÍFILIS

Debido a que la neurosífilis puede ser asintomática o presentarse de muchas maneras diferentes, para confirmar su presencia suele ser útil el análisis del LCR. Sin embargo, hoy en día, este análisis solo se recomienda para el diagnóstico de neurosífilis en individuos con síndromes clínicos y para evaluar el tratamiento de algunos pacientes con sífilis latente. En estas situaciones, una prueba VDRL reactiva en el LCR es diagnóstica de neurosífilis, mientras que la detección de un recuento elevado de leucocitos (con predominancia de linfocitos) o de proteínas en el LCR (que puede observarse sin VDRL reactiva en el LCR) en pacientes con sífilis no tratada podría apoyar el diagnóstico de neurosífilis. En los pacientes con infección crónica por el VIH puede ser difícil distinguir la linfocitosis del LCR por el VIH de la linfocitosis de la neurosífilis, aunque la linfocitosis del SNC del VIH rara vez supera las 20 células/mm<sup>3</sup>. En

los pacientes con sospecha de neurosífilis, pero con VDRL negativa en el LCR, una FTA-ABS en el LCR puede descartar la neurosífilis. Aunque las pruebas rápidas como la reagina plasmática rápida y la VDRL pueden utilizarse de manera intercambiable en especímenes de suero, no se recomienda hacer este test en el LCR.

## TRATAMIENTO

Durante mucho tiempo, la penicilina ha sido el fármaco de elección para el tratamiento de la sífilis. A veces, el déficit de fabricación ha limitado la disponibilidad de la bencilpenicilina benzatínica, la formulación preferida para la mayoría de los estados sifilíticos. Las formulaciones de bencilpenicilina benzatínica de acción prolongada son las más comúnmente recomendadas. Cuando la terapia intravenosa es difícil, o si hay una posible alergia a la penicilina, se puede aplicar una terapia alternativa con dosis múltiples de penicilina procaína, doxiciclina o ceftriaxona.

Para la sífilis temprana (primaria, secundaria o latente temprana) se recomienda una sola inyección de 2,4 millones de unidades de bencilpenicilina benzatínica. Para los pacientes con sífilis latente tardía o de duración desconocida, la terapia recomendada es 2,4 millones de unidades de bencilpenicilina benzatínica inyectable, una vez por semana durante tres semanas sucesivas. Para los pacientes con neurosífilis se recomiendan dosis más elevadas (18-20 millones de U/día, en dosis divididas) de solución acuosa de penicilina G IV, cada cuatro horas durante diez a doce días, mientras que algunos expertos recomiendan de dos a tres dosis de bencilpenicilina benzatínica después de haber finalizado la terapia IV, para continuar el tratamiento para las infecciones tardías. El tratamiento de los pacientes con alergia probada a la penicilina puede ser un reto. Las fluoroquinolonas, sulfonamidas y aminoglucósidos no son eficaces. La doxiciclina o la tetraciclina durante 14 a 28 días, dependiendo de la etapa de la infección, pueden ser utilizadas para el tratamiento de las pacientes no embarazadas con alergia a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos, pero existen problemas relacionados con la posibilidad de no adherencia a la medicación con el curso prolongado de antibióticos.

No existen recomendaciones para modificar la terapia en el embarazo o para pacientes con infección por el VIH. Para el tratamiento de la sífilis durante el embarazo no se recomiendan los regímenes alternativos para las mujeres con alergia a la penicilina, y se aconseja la desensibilización a la penicilina. La azitromicina ha sido propuesta como otra alternativa a los regímenes de antibióticos  $\beta$ -lactámicos, pero las cepas que portan la mutación 23S RNA de resistencia a los macrólidos, descritas por primera vez hace más de 30 años, son ahora frecuentes y la azitromicina y otros regímenes de macrólidos ya no son recomendados para el tratamiento de la sífilis, a menos que sean alternativas adecuadas y se asegure un sólido seguimiento. Debido a que la bencilpenicilina benzatínica conduce a la circulación de niveles de penicilina durante más de una semana, en pacientes con un retorno de la sífilis latente de duración tardía o desconocida que continúan con las inyecciones durante doce a catorce días desde su última inyección, no es necesario reiniciar la serie de inyecciones (Tampa *et al.*, 2014; <http://www.diariomedico.com/entorno/ent040900comtris.htm>).

## RESPUESTA AL TRATAMIENTO

La respuesta al tratamiento se manifiesta por dos (cuatro veces) o más disminuciones de las diluciones de los títulos en las pruebas serológicas no treponémicas o, si los títulos iniciales son positivos en una dilución 1:1 o 1:2, que se convierten en no reactivos. Sin embargo, la respuesta a la terapia no siempre es exitosa, y entre el 15% y el 20% de los pacientes con sífilis temprana pueden tener títulos que reflejan la serorresistencia; es decir, que no cambian sustancialmente, permanecen positivos, con los títulos en el mismo nivel inicial o, la disminución es de 1 sola dilución). La experiencia clínica sugiere que pocos de los pacientes que permanecen serorresistentes después de la terapia se benefician con otro ciclo terapéutico. Es más probable una respuesta serológica significativa al tratamiento si los pacientes son más jóvenes y cursan estadios más tempranos de la enfermedad, tienen pruebas serológica con títulos más elevados en el momento del diagnóstico o experimentan la reacción

de Jarisch-Herxheimer. La respuesta serológica al tratamiento de los pacientes con infecciones latentes no está tan bien descrita, pero parece ser gradual y la proporción de pacientes que permanece serorresistente a la terapia parece ser más elevada que para la sífilis temprana. El seguimiento de la respuesta a la terapia en la neurosífilis puede ser un desafío, y ha habido pocos estudios formales de su eficacia debido a la dificultad para el seguimiento de las punciones lumbares. Una respuesta serológica a la terapia utilizando el test rápido de reagina plasmática es altamente predictiva de resolución de las anormalidades, tanto neurológicas como del LCR. Cuando se pueden hacer estudios de seguimiento del LCR, la variable más temprana de la respuesta es el recuento de células sanguíneas, mientras que una prueba de VDRL reactiva en el LCR puede tardar años en modificarse, y además podría ser más lenta en los individuos con infección por el VIH. La determinación de las proteínas en el LCR en individuos con neurosífilis no es específica y puede ser de lenta resolución (Sánchez, 1994).

## ESTRATEGIAS DE CONTROL

Más allá de la prevención primaria mediante estrategias de evitación y el uso de preservativos, los enfoques para el control de la sífilis se basan en la adaptación de las recomendaciones de las autoridades de salud pública de Estados Unidos de América: el tamizaje, la educación y el compromiso profesional y público, el tratamiento oportuno y la continuidad de la investigación para mejorar estas medidas. En los países de recursos bajos y medios, el tratamiento de la sífilis se inicia con más frecuencia después de la presentación, para evaluar la ulceración genital o como resultado de las pruebas en la atención prenatal. En América del Norte y Europa occidental, además de las infecciones encontradas como parte de la evaluación del síndrome o de la atención prenatal, las infecciones comúnmente se detectan a través del cribado, en especial en las poblaciones en riesgo o donantes de sangre (Salud sexual y reproductiva, 1995).



## NOTIFICACIÓN Y MANEJO DE LAS ESTRATEGIAS PARA LAS PAREJAS SEXUALES

Con excepción de la sífilis congénita, se cree que la sífilis se transmite casi por completo en los individuos con una infección en su etapa temprana. En relación con estos pacientes, se recomienda la administración de terapia preventiva (2,4 millones de U de bencilpenicilina benzatínica por vía parenteral) para todas las parejas sexuales recientes (30-90 días). Debido a que en los individuos con sífilis latente tardía las lesiones no han estado presentes durante algún tiempo (es decir, sífilis latente de más de uno a dos años de duración), no se recomienda el tratamiento preventivo para las parejas sexuales, aunque se recomienda hacer las pruebas serológicas para descubrir la sífilis no aparente (Clark y Danbolt, 1964; Sánchez, 1994).

## CONCLUSIÓN E INVESTIGACIONES FUTURAS

Continúa la investigación de la biología del *T. pallidum* y la respuesta de la infección, como parte de los esfuerzos para desarrollar vacunas preventivas. En la actualidad, los principios utilizados para guiar el tratamiento de la sífilis se basan en los datos recogidos en la era prepenicilina, cuando la enfermedad era mucho más común de lo que es hoy. El significado clínico y el pronóstico de la invasión del SNC por el *T. pallidum* en pacientes con sífilis temprana y anormalidades del LCR sigue siendo un área de gran controversia. Del mismo modo, desde los estudios iniciales de penicilina, los cambios en las formulaciones y el perfeccionamiento de las pruebas serológicas han planteado interrogantes acerca de cuál es la dosis óptima del medicamento, la duración de la terapia y la evaluación de la respuesta serológica al tratamiento. También continúan vigentes los interrogantes acerca de la interpretación, la evaluación y el tratamiento de la proporción sustancial de pacientes que permanece serorresistente. Se necesitan ensayos clínicos cuidadosamente diseñados para responder a estas preguntas recurrentes. La sífilis sigue siendo un importante problema de salud pública que por lo regular encuentran

los médicos que trabajan en diferentes contextos asistenciales. También sigue siendo común en los países de ingresos bajos y medios mientras que en los países de altos ingresos las tasas van en aumento, en particular entre los hombres con parejas sexuales masculinas. Sin un alto índice de sospecha y familiaridad con las manifestaciones proteiformes de la infección, el diagnóstico de sífilis a veces no se hace. En pacientes alérgicos a la penicilina, se opta por un esquema antibiótico que no contenga betalactámicos; los más usados son la doxiciclina y la ceftriaxona (Pickering, 2006).

Tratada a tiempo, la enfermedad tiene cura sencilla sin dejar secuelas. Padecer la sífilis aumenta el riesgo de contraer otras enfermedades de transmisión sexual (como el VIH), ya que los chancros son una vía fácil de entrada en el organismo. Si no se trata a tiempo, puede ocasionar ulceraciones en la piel, problemas circulatorios, ceguera, parálisis, demencia, trastornos neurológicos y muerte.

En algunos casos, las personas que supuestamente han obtenido la cura todavía pueden infectar a los demás. El haber padecido sífilis y haberse curado no implica inmunidad, ya que rápidamente se puede volver a contraer. Esto se debe a que la bacteria que produce la sífilis cuenta con tan solo nueve proteínas en su cubierta, lo cual no es suficiente para que el sistema inmunitario humano la reconozca y pueda producir anticuerpos para combatirla o inmunizarse (Dylewski y Duong, 2007; Giacaniay col., 2014).

## REDUCIR EL RIESGO

El uso correcto de condones de látex consistente para el sexo vaginal y anal puede reducir el riesgo de transmisión, pero, mientras el condón puede proteger el pene o la vagina, no protege de contactos con otras áreas, como el escroto o área anal <http://www.diariomedico.com/entorno/ent040900comtris.htm>; Willar, 1990).

## REFERENCIAS

- Armelagos, G. J.; Zuckerman, M. K. y K. N. Harper (2012), "The Science behind Pre-Columbian Evidence of Syphilis in Europe: Research by Documentary", *Evol Anthropol*, 21 (2):50-57, PMID 22499439. doi:10.1002/evan.20340.
- Armijo R. R. (1976), *Epidemiología II*, Buenos Aires, Editorial Intermédica, 289-305.
- Asociación para la Difusión de la Historia en Internet (s/f), "Sífilis: la maldición de Venus". Disponible en: <http://www.portaldehistoria.com/secciones/epidemias/sifilis.asp>.
- Chin, J. (2001), *El control de las enfermedades transmisibles*, Washington, DC, OPS, 581:571-573.
- Clark, E. G. y N. Danbolt (1964), "The Oslo Study of the Natural Course of Untreated Syphilis: An Epidemiologic Investigation Based on a Re-study of the Boeck-Bruusgaard Material", *Med Clin North Am*, 48:613.
- Clemen, M. E.; Okeke, N. L. y Ch. B. Hicks (2014), "Treatment of Syphilis. A Systematic Review", *JAMA*, 312(18):1905-1917. doi:10.1001/jama.2014.13259. Consultado: 7 de mayo de 2017.
- Crosby, A. (1972), *The Columbian Exchange: Biological & Cultural Consequences of 1492*, Greenwood Press.
- Crosby, Jr. y W. Alfred (1969), "The Early History of Syphilis: A Reappraisal", *American Anthropologist*, 71(2):218-227.
- Dallabeta, M. D. y A. Gina (1997), *El control de las enfermedades de transmisión sexual: un manual para el diseño y la administración de programas*, Washington, OPS, 3-24,174-181.
- Dirección General de Epidemiología (s/f), *Boletín Epidemiológico*, Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, Sistema único de Información, Secretaría de Salud, 35(51):24.
- Dixan, M. R. y J. Wasserheit (1991), *La cultura del silencio. Infecciones del tracto reproductivo entre las mujeres del tercer mundo*, Nueva York, International Women's Health Coalition. 1-4. doi. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v36i1.2661>
- Dylewski, J. y M. Duong (2007), "The Rash of Secondary Syphilis", *CMAJ*, 176(1):33-35, PMID 17200385. doi:10.1503/cmaj.060665.
- Giacania, L. L. y A. Sheila (2014), "The Endemic Treponematoses", *Clin Microbiol Rev*, 27(1):89-115. PMID 24396138. doi:10.1128/CMR.00070-13.
- Pinilla, G.; Campos, L.; Durán, A., Navarrete, J. y L. Muñoz (2016), "Detección de *Treponema pallidum* subespecie *pallidum* para el diagnóstico de sífilis

- congénita mediante reacción en cadena de la polimerasa anidada”, *Biomédica*, 36:101-108.
- Goldstein, B. y C. Glejzer (2006), *Sexualidad para padres e hijos*, editorial Alba-tros.
- Lobdell, J. E. y D. Owsley (1974), “The Origin of Syphilis”, *Journal of Sex Research*, 10(1):76-79.
- Lugones, B. M. A. (1990), “Hipócrates”, *Rev Cubana Med Gen Integr*, 6(3):461-463.
- Masemann, S. (1987), *Enfermedades cutáneas e infecciones venéreas*, La Habana, Científico-Técnica, 126-127.
- Medivisión (s/f), “Historia de las enfermedades: sífilis y gonorrea”. Disponible en: <http://www.revistamedica.8m.com/histomed11A.htm>.
- OPS-OMS (1995), *Salud sexual y reproductiva*, Washington, DC, OPS-OMS, 17-8 (Comunicación para la Salud, núm. 8),
- Peláez, M. J. (1997), *Sexualidad, imaginación y realidad*, La Habana, Científico-Técnica, 91-110.
- Pelve, J. (1996), *Enfermedades de transmisión sexual. Causas. Transmisión, riesgos y prevención. Impacto juvenil, su importancia*, La Habana, Sociedad Científica Cubana, 19-25.
- Pickering, L. K. (2006), *Syphilis. Libro rojo*, Elk Grove Village, IL, American Academy of Pediatrics, 631-644.
- Sánchez, M. D. (1994), “Las enfermedades transmitidas sexualmente (STD) son un formidable desafío a la salud pública”, *Med Interamericana*, 34-38.
- Schryver, A. y A. Mehers (1993), “Epidemiología de las enfermedades de transmisión sexual. Panorama Mundial”, *Bol Ofic Sanit Panama*, 141(1):1-14.
- (1993), “Epidemiología de las enfermedades de transmisión sexual. Panorama Mundial”, *Bol Ofic Sanit Panama*, 114(1):9-45.
- Singh, A. E. y B. Romanowski (1999), “Syphilis: Review with Emphasis on Clinical, Epidemiologic, & Some Biologic Features”, *Clin Microbiol Rev*, 12(2):187-209. PMID 10194456.
- Spence, R. M. (1983), “Gonococcia”, *Clin Obstet Ginecol*, 1(3):129-131.
- Stamm, L. V. (2016), “Syphilis: Re-emergence of an Old Foe”, *Microb Cell*, 3(9):363-370. PMID 28357375. doi:10.15698/mic2016.09.523.
- Tampa, M.; Sarbu, I.; Matei, C.; Benea, V. y S. R. Georgescu (2014), “Brief History of Syphilis”, *J Med Life*, 7(1):4-10. PMID 24653750.
- Unas excavaciones revelan que la sífilis no procede de América (s/f). Disponible en: <http://www.diariomedico.com/entorno/ent040900comtris.htm>.
- Willar, C. N. (1990), “Gonorrhoea, Chlamydia & Pelvic Inflammatory Disease”, *Current Opinion Infect Dis*, 30:9-10.

## CAPÍTULO VI

### VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO Y CACU

HUMBERTO O. BARRIENTOS BECERRA<sup>1</sup>

CRISPÍN HERRERA PORTUGAL<sup>1</sup>

MIGUEL A. HERNÁNDEZ BALBOA<sup>1</sup>

GUADALUPE FRANCO SÁNCHEZ<sup>1</sup>

VELIA VELA ÁREVALO<sup>1</sup>

DANIEL MARCOS MINA<sup>1</sup>

#### RESUMEN

El cáncer cervicouterino (CaCu) es una de las enfermedades más frecuentes en las mujeres y es una causa considerable de mortalidad; corresponde al segundo tipo de cáncer, que se presenta en mujeres a escala mundial, precedido solo por el cáncer de mama. México ocupa el primer lugar de mortalidad por esta enfermedad. Múltiples estudios epidemiológicos han concluido que el factor definitivo en la etiología del CaCu es la infección del cérvix por algunos tipos del virus del papiloma humano (VPH). La unión escamocolumnar del epitelio cervical es la zona más susceptible a la infección por VPH, de ahí que sea el lugar más frecuente (hasta el 90%) de localización del carcinoma. El epitelio cervical muestra una organización estratificada, donde las células de la capa basal conservan la capacidad mitótica. Los VPH son virus epidermotropos con afinidad y capacidad de infectar cualquier tipo de epitelio escamoso. El

---

1 Facultad de Ciencias Químicas, campus IV/Universidad Autónoma de Chiapas. Tapachula, Chiapas.

VPH infecta específicamente las células basales del epitelio escamoso del cuello del útero, aprovechando la división celular activa de esta zona para su replicación. La citología cérvico-vaginal busca signos tempranos de CaCu. Esta prueba detecta células anormales en el cuello uterino de una mujer. Para esta prueba se toman células del cuello uterino para estudiarlas bajo un microscopio. La infección por VPH produce cambios importantes en la morfología celular; los coilocitos son células infectadas con el VPH; en estas células se observa la formación de una amplia vacuola perinuclear, el núcleo agrandado, irregular e hipercrómico.

## INTRODUCCIÓN

El CaCu es una de las enfermedades más frecuentes en las mujeres, y es una causa considerable de mortalidad; corresponde al segundo tipo de cáncer en mujeres a escala mundial, precedido solo por el cáncer de mama. México ocupa el primer lugar de mortalidad por esta enfermedad. Múltiples estudios epidemiológicos han concluido que el factor definitivo en la etiología del CaCu es la infección del cérvix por algunos tipos del VPH. En países en vías de desarrollo, como México, este virus es comúnmente encontrado por el estudio citológico cérvico-vaginal, y recientemente mediante métodos de biología molecular como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), utilizando diferentes oligonucleótidos para amplificar distintas regiones del genoma viral (Yerena *et al.*, 2009).

Se estima que cada año se diagnostican aproximadamente 500,000 casos nuevos de este cáncer, de los cuales el 83% se dan en países en vías de desarrollo. La baja incidencia en países desarrollados se debe, al menos en parte, a la efectividad de los programas de tamizado organizados y al diagnóstico oportuno, basados en la citología cérvico-vaginal (prueba de Papanicolaou). El cribado tiene como objetivo detectar lesiones precursoras en el epitelio cervical que serían el antecedente del cáncer invasor. La larga duración de las lesiones por neoplasia intraepitelial cervical (NIC), y el hecho de que puedan detectarse mediante la citología y ser tratadas de forma adecuada, permite la prevención del carcinoma

invasor. El cribado de la población de riesgo de forma organizada ha demostrado ser efectivo en la reducción de la incidencia y la mortalidad por CaCu en diferentes países. Sin embargo, por diversas razones, en ningún programa se ha conseguido erradicar totalmente la enfermedad; una de ellas, porque la práctica de la citología cérvico-vaginal tiene una alta especificidad, pero una sensibilidad mediana. Para mejorar la sensibilidad de la prueba, algunos programas han introducido nuevos métodos de toma y procesamiento de muestras, tales como la citología líquida, aunque la citología convencional sigue siendo la más utilizada (De Sanjosé y García, 2006).

En México el CaCu es una neoplasia muy frecuente. Se registran once casos nuevos asociados con la presencia de vPH por día, con una tasa de mortalidad del 41%; se considera un serio problema de salud en México y como principal causa de muerte en las mujeres mexicanas. Chiapas ocupa el primer lugar con mayor incidencia y el quinto con mayor mortalidad por esta causa, y el grupo de 45 a 65 años es el más afectado (Palacio *et al.*, 2009).

En México existen programas de detección oportuna y control epidemiológico para la detección temprana del vPH y el CaCu, como otras anomalías, aunque en algunas regiones se desconocen los programas y los factores de riesgo, lo cual es una de las causas de la mortalidad en nuestro país (Tirado *et al.*, 2005).

La presencia de este virus se relaciona con pruebas de Papanicolaou anormales y verrugas genitales. Se calcula que 32 millones de personas están infectadas con vPH y no manifiestan signos y síntomas; se estima que una de cada cuatro mujeres entre quince y veintitrés años en el mundo está infectada con el vPH, y cerca del 50% de las mujeres presentará la infección por este virus en algún momento de su vida (Koutsky, 2013).

## GENERALIDADES

### *Concepto de cáncer*

El cáncer es un grupo de enfermedades caracterizadas por más de cien diferentes tipos de neoplasias, originados por daños en el material genético. La transformación provoca una alteración en el ciclo celular, lo que trae como consecuencia que la célula literalmente se vuelva inmortal y empiece a replicarse de manera no controlada. Es importante conocer qué sucede cuando las células normales se convierten en cancerosas. El cuerpo se compone de muchos tipos de células. Normalmente, las células crecen, se dividen, se multiplican y mueren en la medida que se necesita para mantener el cuerpo sano. Este ciclo celular posee varios sistemas de regulación y control para que todos los engranajes de su sofisticada maquinaria funcionen como un perfecto reloj. Sin embargo, a veces, el proceso se descontrola y las células se siguen dividiendo cuando no es necesario. La masa de células así formadas constituye una tumoración. Las neoplasias pueden ser benignas o malignas. Las neoplasias más frecuentes en mujeres mexicanas son el CaCu en primer lugar, y el de glándula mamaria ocupa el segundo lugar en la tasa de mortalidad (Bayo *et al.*, 2007).

### *Cáncer cervicouterino*

El CaCu es una alteración celular que se origina en el epitelio del cérvix manifestado inicialmente a través de lesiones precursoras de lenta y progresiva evolución, las cuales progresan hacia un carcinoma *in situ*, o cáncer invasor, donde las células con transformación maligna traspasan la membrana basal (Vargas *et al.*, 2010).

Es uno de los cánceres en que es posible hacer una detección temprana. Para la citología cervical es el método de tamizaje de elección a escala mundial. Los países del primer mundo han disminuido su mortalidad a través de la citología ginecológica, con programas de cobertura y calidad bien establecidos. En la actualidad, la importancia del VPH en el desarrollo de las neoplasias cervicales es indiscutible, el CaCu es el resul-



tado de un proceso dinámico que se inicia a partir de la infección por VPH, sumada a factores de riesgo, y que conduce a una etapa preinvasora. Este proceso es asintomático y de evolución muy lenta, lo que permite diagnosticar y tratar oportunamente este padecimiento. El CaCu tiene una evolución bien identificada, con la presencia de lesiones precursoras denominadas “displasias”, las cuales se clasifican por el sistema Bethesda como anomalías en células epiteliales: lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LEIBG), incluida infección por VPH, displasia leve, NIC I, y en lesión escamosa intraepitelial de alto grado (LEIAG); en estas categorías se incluyen la displasia moderada, la grave, y el carcinoma *in situ* (NIC II y NIC III), y por último carcinoma epidermoide invasor (Loustalot *et al.*, 2006).

Se reconocen dos tipos de histologías del CaCu, el epidermoide y el adenocarcinoma. El primero en el epitelio plano estratificado que recubre el ectocérvix y la vagina, y el segundo en el epitelio cilíndrico que recubre el canal endocervical. El origen histológico de CaCu es el epitelio de tipo epidermoide en un 85% a 90% de los casos (Lazcano *et al.*, 1990).

## GENERALIDADES DEL VPH

El género *Papillomavirus*, integrado en la familia *Papillomaviridae*, es un grupo de virus conocido desde la antigüedad, pero descrito por primera vez en los años 30 del siglo pasado. Está ampliamente distribuido en la naturaleza, e infecta a la mayoría de los mamíferos y aves, con la posible excepción del ratón de laboratorio. Dentro de esta familia, el VPH presenta una creciente importancia en salud pública, fundamentalmente por su asociación con el CaCu. Los papilomavirus son virus pequeños y sin envoltura. Las partículas virales tienen un diámetro de 52 nm a 55 nm, y un coeficiente de sedimentación de 300 S. La cápside viral es icosaédrica y está organizada en 72 capsómeros. Cada uno de estos capsómeros está constituido por dos proteínas estructurales, ambas codificadas por el virus, que se unen y estabilizan la cápside mediante puentes disulfuro, la proteína mayor L1, que tiene un peso molecular

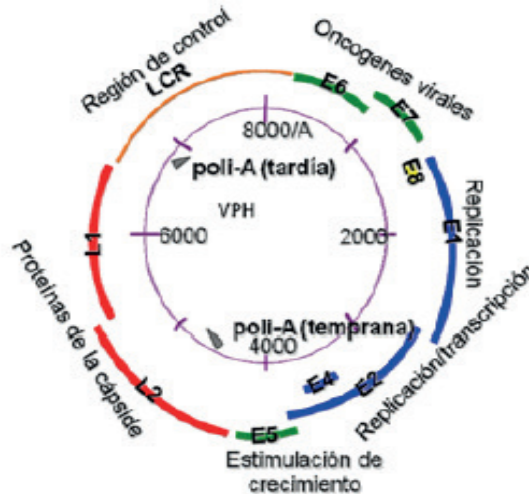
de 55 Kd y representa el 80% del total de la cápside, cada capsómero presenta cinco copias idénticas y la proteína menor L2 está en menor proporción que L1 y tiene un peso molecular de aproximadamente 75 Kd (García *et al.*, 2007).

La organización del genoma es la misma para los diferentes tipos de VPH y consiste en tres regiones:

- E (temprana): contiene genes para la codificación de proteínas reguladoras, transformadoras y replicadoras. Este es un segmento largo y representa el 45% del genoma viral, en el que se encuentran ocho marcos de lectura abierta y la mayoría contiene genes E2, E4, E5, E6 y E7 que codifican proteínas no estructurales cuya función es controlar la replicación del ADN viral y que inducen la transformación maligna de la célula huésped.
- L (tardía): contiene genes para la codificación de proteínas estructurales de la cápside. A esta le corresponde el 40% del genoma viral y contiene solo dos genes que codifican para proteínas estructurales, el gen L1 y el gen L2. La proteína L1 es codificada por el gen del mismo nombre, se encuentra en mayor cantidad en comparación con la proteína L2, y ha sido llamada “proteína mayor” de la cápside; su peso molecular es de 54,000 Da, y la estructura primaria de esta proteína se encuentra conservada entre los virus aislados de los seres humanos y de diversos animales. La proteína L2 está en menor cantidad que la anterior y ha sido llamada “proteína menor”; su peso molecular es de 76,000 Da y es específica de cada tipo de VPH.
- Región reguladora: la zona llamada reguladora corresponde al 15% del genoma viral y es un segmento de aproximadamente 1,000 pares de bases donde se encuentran los promotores que inician la replicación del ADN; diferencias en esta zona se han relacionado con los cambios de virulencia oncogénica.

Los genes de expresión temprana (figura 1) se expresan en las células no diferenciadas de la epidermis. A partir de un promotor temprano se generan las proteínas virales tempranas: E1, E2, E4, E5, E6 y E7, que son proteínas no estructurales, relacionadas con el control de la replicación, la transcripción y la expresión genética del virus. Su expresión

está estrechamente regulada, tanto por factores celulares específicos de tejido como por las propias proteínas virales, mientras que los genes de expresión tardía se expresan en las células diferenciadas del epitelio a partir de un promotor tardío para sintetizar las proteínas estructurales de la cápside viral: L1 y L2 (García *et al.*, 2007).



**Figura 1.** Virus del papiloma humano. Fuente: Longworth y Laimins, 2004.

En la regulación de la expresión génica y replicación viral, E6 y E7 se consideran oncogenes, ya que sus proteínas se unen a p53 y pRb, respectivamente. E1 y E2 son genes de expresión temprana necesarios para la replicación y la transcripción del genoma viral. E4 es necesario para el ensamblaje y la liberación viral. L1 y L2 codifican para las proteínas de la cápside (figura 1) (Longworth y Laimins, 2004).

## PROTEÍNAS DEL VPH

Las proteínas E1 y E2 están implicadas en la replicación vírica, y forman un complejo esencial como activador transcripcional del genoma vírico. E1 también contribuye al mantenimiento del virus en forma episómica y puede estar ausente cuando el ADN vírico permanece integrado. Los

estudios con VPH16 han demostrado la función de E2 como regulador de la transcripción y represor de la expresión de E6 y E7, al unirse el promotor de E6 a la unión proximal de E2. En contraste, la integración vírica fragmenta al gen E2 y permite la transactivación sin control del promotor E6/E7 mediante otros factores de transcripción, e induce cambios de diferenciación y proliferación celular, con expresión de CD<sub>44</sub> en la membrana celular.

La proteína E5 está unida a la membrana y participa en la transformación maligna de la célula. Participa en el proceso de tumorigénesis interactuando con receptores de factores de crecimiento celular, incluyendo el receptor del factor de crecimiento epidérmico (FCE) y, en el caso de VPH6, también con erbB2 y el receptor del factor de crecimiento de las plaquetas, e interfiere en el proceso de endocitosis e inactivación de estos receptores. E5 también se une a una porina que participa en la bomba de protones endosómica, y su inactivación conduce a la inhibición en la acidificación del endosoma, incrementa la vida media del receptor FCE y favorece la acción funcional del FCE de activación de los oncogenes c-fos y c-jun. Las proteínas E6 y E7 desempeñan una función central en la transformación maligna. Ambas se unen a factores celulares con diferente afinidad según el genotipo vírico, lo que permite distinguir entre proteínas con alta capacidad oncogénica (VPH-AR) y otras con escaso o nulo poder transformante (VPH-BR).

E6 es una proteína que se fija al ADN bicatenario. En combinación con una proteína asociada, la ubiquitinaligasa (E6-AP) se une a p53, una proteína muy importante en la regulación del ciclo celular y que se acumula en el núcleo durante la fase G1 del ciclo celular. Esta proteína detecta el ADN dañado y activa un conjunto de genes que inhibirán el progreso del ciclo celular o estimularán la apoptosis. El complejo E6-AP degrada la proteína p53 mediante mecanismos ligados a la ubiquitina. En las células eucariotas existen dos mecanismos de proteólisis: uno es a través de la función del lisosoma, que está reservado para las proteínas que han entrado en la célula mediante endocitosis o pinocitosis, mientras que el otro mecanismo degrada proteínas endógenas mediante la participación del proteosoma que destruye las proteínas marcadas previamente con ubiquitina. Aunque la ruta “ubiquitina-proteosoma” se

describió inicialmente como una forma de eliminar proteínas defectuosas y no funcionales, actualmente se ha comprobado que constituye un mecanismo crucial como regulador celular al degradar proteínas como ciclinas, p53, c-jun y c-fos, y participa en muchos procesos celulares, incluyendo la progresión del ciclo celular, la regulación transcripcional y la presentación de antígeno. De forma resumida, consiste en una reacción en cadena en la cual, tras la activación de la ubiquitina por la acción de la enzima E1, se une mediante una enzima conjugante (E2 o UBC) con la proteína diana, que a su vez está unida a la ligasaubiquitina-proteína (E3); este complejo es reconocido por el proteosoma y conduce a la proteólisis. La E6-AP ligada a la oncoproteína E6 de VPH y a p53 funciona como una enzima E3 y facilita la degradación de la proteína diana, p53 en este caso, por el proteosoma. La p53 contribuye a detener el ciclo celular en fase G1, transactivando el gen *WAF1/CIP1*, cuya proteína p21 interactúa directamente con el complejo ciclina/quinasa dependiente de ciclinas (CDK), antígeno nuclear de células proliferativas (PCNA), responsable de la fosforilación y la inactivación de la proteína del retinoblastoma (pRB).

La inactivación de p53 no es el único mecanismo de carcinogénesis inducido por E6. Se ha observado que la presencia de E6 disminuye la capacidad de unión de p53 al ADN mediante mecanismos similares, al utilizado por otras proteínas víricas oncogénicas, como la E1A de adenovirus y el antígeno T del virus sv40. Este proceso está relacionado con su capacidad de unión al factor de transcripción CBP/p300 impidiendo su acetilación, estado activo en el que interactúa con p53 y promueve un mecanismo suplementario de inactivación de p53 que no implica su degradación. La proteína E7 altera la funcionalidad de la pRB (proteína del retinoblastoma), un producto del gen supresor de tumores Rb-1 que, al unirse al factor de transcripción EF-2 y su proteína asociada DP-1, frena el ciclo celular en la fase G1. La unión E7-pRB modifica e inactiva su función de control del ciclo celular y colabora en la transformación. También E7 puede unirse a las proteínas p107 y p130, con funciones similares a la pRB y provocando la misma acción. Del mismo modo que E6, E7 tiene actividad reguladora de la transcripción del oncogén *ras* en cultivos celulares y en animales transgénicos.

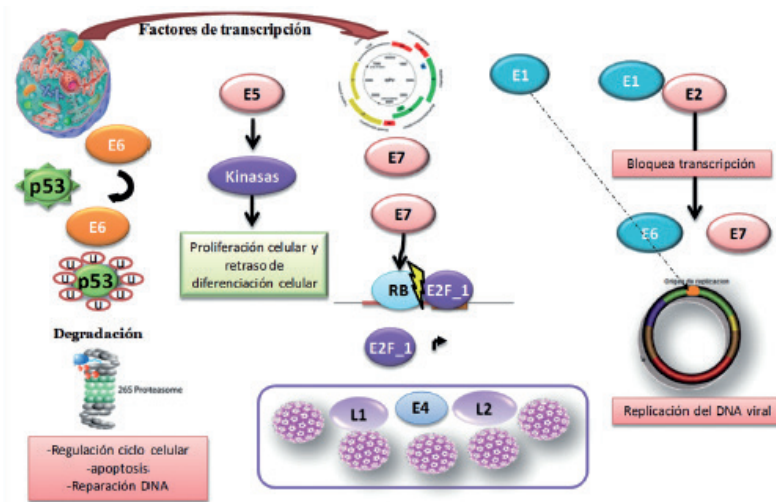
## PATOGÉNESIS Y CICLO VIRAL

La unión escamo-columnar del epitelio cervical es la zona más susceptible a la infección por VPH, de ahí que sea el lugar más frecuente (hasta el 90%) de localización del carcinoma. El epitelio cervical muestra una organización estratificada, donde las células de la capa basal conservan la capacidad mitótica. Como resultado de la división celular, se da origen a dos células idénticas; una de ellas migra al estrato inmediatamente superior para completar su diferenciación terminal, y la segunda permanece en el estrato basal como célula de ciclado lento y de recambio. Al ocurrir la infección por VPH, el genoma viral se sintetiza en las células basales a partir de copias episomales, lo que afecta a la progenie, donde una célula perpetuará la infección, y la destinada al cambio epitelial presentará la expresión de genes tardíos, dando inicio a la fase vegetativa del ciclo de vida del VPH. Finalmente, el ADN viral se empaqueta en la cápside y los viriones son liberados para reiniciar un nuevo ciclo de vida. Cabe anotar que la diferencia en el resto para la progresión a carcinoma cervical radica en la persistencia de la infección y, por ende, la integración del ADN viral al de la célula hospedera. Los tipos de VPH de bajo riesgo tienden a permanecer como episomas, en tanto que los de alto riesgo se integran de forma covalente al ADN hospedero. Esta evidencia experimental sugiere que la integración al genoma es consecuencia de la inestabilidad y el compromiso de la integridad cromosómica en las células basales, todo ello auspiciado por la expresión de las oncoproteínas E6 y E7. La relativa expresión de los oncogenes y sus productos podría estar directamente influenciada por el contexto de la secuencia en el sitio individual de integración (Grillo *et al.*, 2008).

Los primeros transcritos tempranos que se producen son necesarios para la producción de E6 y E7; conjuntamente, se producen cantidades de proteínas tempranas E1 y E2, estas últimas moduladores de la transcripción viral; posteriormente se producen las proteínas de la cápside (L1 y L2), que ayudarán a la maduración de los viriones en las capas superiores del epitelio, produciendo la muerte de las células infectadas, y se liberarán los viriones que nuevamente volverán a infectar células sanas. Una vez integrado el virus al genoma celular se interrumpe la pro-

ducción de la E2 y se genera la sobreproducción de las oncoproteínas E6 y E7, las que bloquean a los genes supresores del tumor p53 y p105-RB+, de esta manera la célula es inducida a permanecer en estado de transformación y división celular constante (figura 2) (Taja *et al.*, 1996).

Una vez que las células son infectadas por el VPH, comienza la replicación del virus gracias a factores de transcripción de la célula hospedera y la proteína E1 viral. E7 se une a la proteína retinoblastoma y deja libre al factor de transcripción E2F, lo que permite la activación de genes que aumentan la proliferación celular. La oncoproteína E6 es capaz de inducir la ubiquitinización y posterior degradación de p53, lo que lleva a la disminución de la apoptosis mediada por p53. E2 regula la transcripción de las oncoproteínas E6 y E7. La proteína E5 aumenta la acción de las quinasas celulares, lo cual promueve la proliferación y disminuye la diferenciación celular. E4 ayuda al ensamblaje de las proteínas de la cápside viral L1 y L2 para el empaquetamiento de los viriones de VPH (Longworth y Laimins, 2004).



**Figura 2.** Patogenia de la infección por VPH. Acciones de las distintas proteínas codificadas por VPH. Fuente: Longworth y Laimins, 2004.

## AFECCIÓN CAUSADA POR EL VPH

Los VPH son virus epidermotropos con afinidad y capacidad de infectar cualquier tipo de epitelio escamoso. Desde el momento de la infección, que sucede a partir de pequeñas soluciones de continuidad en la superficie cutaneomucosa, se establece un período de incubación variable entre seis semanas y dos años, aunque este aspecto no está totalmente aclarado, para que se manifiesten las lesiones clínicas o subclínicas de la infección. La célula diana es la célula basal, situado en la lámina basal. Estas células son las únicas con capacidad de división, por lo que su infección resulta obligada para que esta sea persistente y en ellas se produzca la transcripción de los genes tempranos (Stanley, 2006).

En las lesiones benignas, el ADN viral se localiza en posición extra-cromosómica del núcleo celular. Por el contrario, en las lesiones displásicas graves y en el cáncer el ADN viral se encuentra frecuentemente integrado en el cromosoma celular. Esta integración se produce de preferencia en algunos lugares del cromosoma, y el ADN viral se inserta rompiendo la región E2. Esta circunstancia puede explicar la malignización de la lesión, ya que la expresión de la proteína E2 regula la expresión de las proteínas E6 y E7, cuyos productos interfieren con las proteínas supresoras de tumores, la p53 y el oncogén del retinoblastoma (Rb). Esta actividad transformadora, localizada en las regiones E6 y E7, es mayor en los genotipos de VPH considerados de alto riesgo (Padilla, 2005).

Para comprender la patogenia de esta enfermedad, es necesario entender la reacción del sistema inmune del huésped frente a la infección. El VPH es un virus que, aunque tiene poca capacidad inmunogénica sistémica, desencadena una respuesta inmune que, por distintos mecanismos, tiende a controlar la replicación viral. Esencialmente será la respuesta inmune celular la que mayor compromiso tendrá en esta interrelación. Cuando es efectiva, el individuo se comportará como un portador asintomático del virus, y, cuando fracasa, se producirán la proliferación y la transformación celular que condicionan la aparición de la enfermedad del VPH en sus distintas manifestaciones cutaneomucosas, incluyendo las displasias celulares de distinto grado (Khan, 2005).



## CLASIFICACIÓN

Desde la sexta década del siglo xx en que se estableció la posible relación del vph y el CaCu, se han identificado más de 100 tipos virales, y 85 se han caracterizado hasta la fecha, pero solamente quince se han relacionado con el CaCu y las lesiones premalignas de esta localización y de otras zonas mucosas. Un tipo se diferencia de otro en que los aminoácidos estructurales de la proteína mayor L1 de su cápsida presentan una diferencia secuencial superior al 10%. Se clasifican en cutáneos y mucosos. Los tipos de vph mucosos asociados con lesiones benignas son conocidos como tipos de “bajo riesgo”, y se encuentra preferentemente en los condilomas acuminados, mientras que los tipos asociados a lesiones malignas se conocen como virus de “alto riesgo” (tabla 1). Son los denominados virus del alto riesgo, que tienen alto potencial oncogénico. Entre ellos, los vph 16 y 18 son los oncogénicos más comunes, que causan aproximadamente el 70% de los cánceres cervicales en todo el mundo (Zur Hausen, 2002).

**TABLA 1**  
Clasificación de tipos de vph

Riesgo	Tipo
Alto	16, 18, 26, 31, 35, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 82
Bajo	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81,

Fuente: Modificado de Schiffman *et al.*, 2011.

## DESARROLLO DE LAS LESIONES PREMALIGNAS Y MALIGNAS

La lesión intraepitelial precoz es muy importante por su relación con el tratamiento. La revisión de la literatura sugiere una mayor probabilidad de persistir o progresar a un NIC entre las lesiones con mayor gravedad (NIC III), que entre las de menor grado (NIC I). Se ha encontrado que la NIC III puede regresar espontáneamente, pero en más del 15% de los casos progresa a cáncer, mientras que la NIC I progresa a cáncer solo en el 1% de los casos; esta proporción es similar en la NIC II. Es evidente

que no todas las pacientes con células cervicales anormales desarrollan cáncer, dado que también existe la posibilidad de que la anormalidad intraepitelial pueda desaparecer.

La evidencia que soporta las conclusiones respecto de la progresión de la enfermedad son los siguientes. De las pacientes con NIC III, el 14% desarrollará carcinoma *in situ* y el 1.4% carcinoma invasor; sin embargo, el comportamiento en general del NIC es diferente: el 70% de las lesiones presentarán regresión espontánea, un 20% persistirá como NIC I y el 10% restante progresará a NIC III.

Por otro lado, en las mujeres que presentan NIC III, el riesgo de evolucionar a cáncer invasor cuando no reciben tratamiento está alrededor del 15%, mientras que en las pacientes con carcinoma *in situ* el riesgo de desarrollar carcinoma invasor, si no se hace ninguna clase de tratamiento, es del 36%.

Hasta el presente se sabe que ningún NIC progresará a carcinoma invasor en un período menor de dieciocho meses. Si la paciente presenta una neoplasia invasora antes de los dieciocho meses de haberse diagnosticado una lesión premaligna, probablemente lo que tenía en realidad era un carcinoma microinvasor o invasor que no se logró detectar. La edad promedio de las mujeres con carcinoma *in situ* es de diez a quince años inferior a la media de las pacientes con carcinoma invasor (Ortiz *et al.*, 2004).

Cuando se afecta el control de la división celular y se pierde gradualmente el control de las funciones básicas celulares, se produce una transformación neoplásica. Las células retienen su capacidad mitótica, pero no se diferencian adecuadamente conforme ascienden en el epitelio, por lo que dicha proliferación es desordenada. Si esta alteración continúa progresando, las células cada vez se diferencian menos y pierden sus características escamosas, hasta que todo el espesor del epitelio está constituido por células indiferenciadas, atípicas. La intensidad de las alteraciones nucleares, la relación núcleo citoplasma y las características citoplasmáticas permiten clasificar la lesión como leve, moderada, grave y carcinoma *in situ* o microinvasor. Se ha observado que los cambios histopatológicos de las lesiones premalignas y malignas asociadas con

los VPH son consecuencia de los efectos citopáticos de los virus sobre el epitelio escamoso en los estadios de diferenciación (Lundbrg, 1989).

El concepto y la terminología de las alteraciones premalignas del epitelio cervical han evolucionado paralelamente al avance del conocimiento de su biología e historia natural. En 1953 Reagan consagró el término displasia en histopatología cervical y demostró cambios hísticos similares en algunas displasias. En 1970 Richart condujo a la introducción del concepto del NIC, el cual los unificaba clasificando las lesiones en tres grados. En 1989 se propuso el sistema Bethesda para describir las alteraciones citológicas, incluyendo nuevos conceptos relacionados con la infección por VPH (tabla 2) (Schiffman *et al.*, 2011).

**TABLA 2**

Alteraciones del epitelio cervical y equivalencias en los diferentes sistemas

Papanicolaou	Sistema Reagan Displasia	Sistema Richart Neoplasia	Sistema Bethesda
I	Leve	NICI	LEIBG
II	Moderada	NIC II	LEIAG
III	Severa	NIC III	
IV	Carcinoma In Situ	Cáncer invasor	CaCu
V	Cáncer invasor		

Fuente: Schiffman *et al.*, 2011.

## SITIO ESPECÍFICO DE LA INFECCIÓN

Aunque todo epitelio escamoso pudiera ser susceptible de infección del VPH, el sitio más común para el desarrollo de lesiones premalignas y malignas por infección por VPH es en la zona de transformación, la cual se encuentra entre el epitelio escamoso del exocérnix y el epitelio columnar del endocérnix (unión escamo-columnar), en la cual la porción glandular está siendo reemplazada o transformada por epitelio escamoso (Wright, 1992).

El VPH infecta específicamente las células basales del epitelio escamoso del cuello del útero, aprovechando la división celular activa de esta zona para su replicación. En la capa superior del epitelio se forman los

típicos coilocitos, células multinucleadas y células con el núcleo aumentado de tamaño. Estos cambios citopáticos son claramente visibles con la tinción de Giemsa o Papanicolaou (citología) en los cepillados cervicales, que es la muestra idónea para la detección del virus en relación con la afección cervical que ocasiona (Mateos *et al.*, 2016).

## CUADRO CLÍNICO

Las formas clínicas suelen ser benignas, mientras que las subclínicas pueden ser lesiones con potencial a evolucionar a enfermedad maligna. Las lesiones iniciales clínicas que producen se conocen como verruga genital o condiloma acuminado, que aparecen como papilas individuales o en grupo, planos o elevados y pueden surgir en semanas o meses posteriores a una relación sexual, lo que está en función de la respuesta inmunológica de cada individuo. Las estimaciones de prevalencia del vPH varían entre 14% y 45% en personas sexualmente activas (Dell *et al.*, 2000).

La mujer y el hombre pueden ser portadores asintomáticos y vehículos de la infección por vPH. La información disponible acerca de la infección clínica del vPH es idéntica a la evolución de la neoplasia intraepitelial del cuello uterino. El vPH, al igual que otros virus, aprovecha la estructura celular para replicarse. A continuación de la inoculación, el ciclo de la vida del virus sigue el programa de diferenciación de la célula basal. Se ha aceptado que el virión infecta los epitelios con microabrasiones y en esos sitios el virión se vinculó con receptores putativos, como las alfa integrinas y las lamininas; así es como entran en el citoplasma de las células basales. A partir de esta infección los virus aprovechan la maquinaria celular para ensamblar nuevas partículas virales (Guijon *et al.*, 2010).

## RESPUESTA INMUNE

El ciclo de infección del vPH va en estrecha relación con la forma de diferenciación de su hospedador natural, la célula basal. El vPH pene-

tra las células basales del epitelio cervical donde, por transcripción y represión viral de sus genes tardíos L1 y L2, que son los inmunogenes más poderosos que el vPH sintetiza, esta represión permite al virus escapar del reconocimiento y la vigilancia inmune del huésped. Como el vPH infecta células basales, no puede alcanzar los órganos linfoides regionales, y las células de Langerhans a cargo de la inducción de la inmunidad de células T dependientes, una vez infectadas con vPH, no demuestran la expresión genética viral, la impresión de células T antivirales depende de la presentación cruzada de antígenos virales por las células de Langerhans. Un número alto del aclaramiento de infecciones por vPH y lesiones premalignas vPH positivos indica, en general, que la respuesta inmune producida por las células de Langerhans como presentación de células antigénicas en el epitelio es capaz de producir una respuesta inmune eficiente contra el vPH. La ignorancia del huésped por la infección permite que este virus replique su ciclo y de paso a persistente; mientras el vPH progresa, su programa de replicación también progresa. Las proteínas tempranas E6 y E7, que son elementos para el proceso de transformación, causan que las células epiteliales no hagan la apoptosis. Estas proteínas se producen en todas las fases del ciclo de vida del vPH, mientras que las proteínas tardías L1 y L2 no se producen hasta que el virus se encuentre en la mayor parte de la superficie del epitelio; estas células infectadas se liberan al descamarse la superficie epitelial. Algunas de las proteínas producidas por el vPH han demostrado ser inmunosupresoras: la E6 inhibe la interacción de la célula epitelial con la célula dendrítica, la cual es un componente vital para la defensa contra agentes infectocontagiosos y el cáncer; la E6 y la E7 bloquean la producción de interferón en las células infectadas, el cual es un mecanismo de defensa contra los virus, y la E6 y la E7 también inhiben la actividad de la proteína quimiotáctica (Padilla, 2005).

#### PRUEBAS DE DIAGNÓSTICO PARA LA DETECCIÓN DE VPH

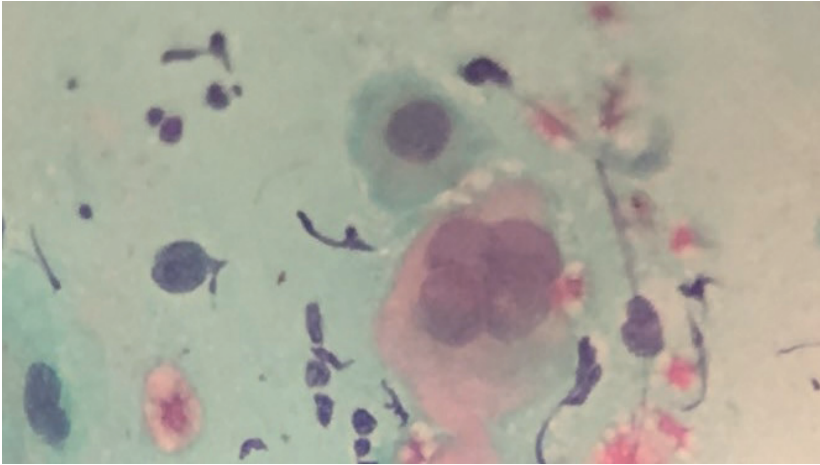
En todo establecimiento de salud donde se lleve a cabo consultas de ginecología y obstetricia se realizan pruebas citológicas para detección

y diagnóstico temprano del cáncer ginecológico; asimismo, en forma indirecta se efectúa el pesquiasaje del VPH, por encontrarse en estrecha relación con el CaCu. Por otro lado, en citologías convencionales se han registrado cambios sugerentes de infección por VPH, los cuales no son indicativos de presencia del genoma viral. De allí la importancia de emplear una metodología más sensible en teoría y confirmar así la presencia de este virus en el nivel cervical (Mitchell y Schottenfeld, 1996).

Los exámenes selectivos de detección de cáncer de cérvix incluyen dos tipos de pruebas: la prueba de citología, conocida como prueba de Papanicolaou o frotis de Pap, y la prueba de detección molecular del VPH. El propósito principal de hacer exámenes selectivos de detección con la prueba de Papanicolaou es encontrar células anormales que puedan convertirse en cáncer si no son tratadas. La prueba de Papanicolaou puede también encontrar estados no cancerosos, como infecciones e inflamación. Sin embargo, en las poblaciones que se hacen exámenes regulares de detección esta prueba identifica la mayoría de las células anormales antes de que se conviertan en cáncer (Saslow *et al.*, 2012).

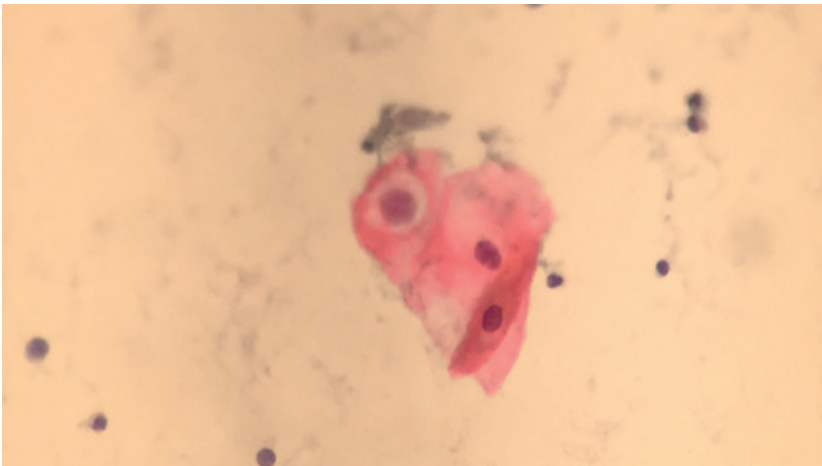
## CITOLOGÍA CÉRVICO-VAGINAL

Prueba de detección que busca signos tempranos de CaCu. Esta prueba detecta células anormales de la zona de transición del cuello uterino de una mujer. Para esta prueba se toman células de esta zona para que puedan ser estudiadas bajo un microscopio. En la figura 3 se observan células anormales de una LEI de alto grado con núcleos agrandados, irregulares y multinucleación. Por lo general, esta lesión está ligada al VPH y se encuentra cuando se realiza una prueba de Papanicolaou; si no se tratan, es posible que estas células anormales se vuelvan cancerosas y lleven a un CaCu (Katki *et al.*, 2011).



**Figura 3.** Lesión escamosa intraepitelial de alto grado

La infección por VPH produce cambios importantes en la morfología celular, en la figura 4 se observan células con espacio perinuclear, el núcleo aumentado de volumen, irregular e hipercrómico. Las células que han sufrido estos cambios se conocen como coilocitos y son consideradas la “huella digital” del VPH (Meissels y Fortin, 1976).



**Figura 4.** Coilocito

## REFERENCIAS

- Bayo Calero, J. L.; García Mato, J.; Lluch Hernández, A. y V. Valentín Maganto (2007), *Cáncer de mama “cuestiones más frecuentes”*, Madrid, ENTHEOS, 13.
- Dell D.; Chen, H.; Ahmad, F. y D. Stewart (2000), “Knowledge about Human Papillomavirus among Adolescents”, *Obstet Gynecol*, 96:653-656.
- García Saiz, A.; Ortiz Rivera, M. y M. Torres Hortal (2007), *Virus del papiloma humano. Situación actual, vacunas y perspectivas de su utilización*, España, Centro Nacional de Microbiología Instituto de Salud.
- Grillo Ardilla, C. F.; Martínez Velázquez, M. Y. y B. Morales López (2008), “Virus del papiloma humano: aspectos moleculares y cáncer de cérvix”, artículo de revisión. Colombia, 312-314.
- Guijon, F.; FRCSC, FACOG (2010), “Colposcopia de las lesiones cervicales intraepiteliales”, *Rev Enfer Tracto Gen Inf*, 18:18-23.
- Katki, H. A.; Kinney, W. K. y B. Fetterman (2011), “Cervical Cancer Risk for Women undergoing Concurrent Testing for Human Papillomavirus & Cervical Cytology: A Population-based Study in Routine Clinical Practice”, *Lancet Oncology*, 12:663-672.
- Khan, M. J. (2005), “The Elevated 10-year Risk of Cervical Precancer & Cancer in Women with HPV Type 16 or 18 & the Possible Utility of Type Specific HVP Testing in Clinical Practice”, *J Natl Cancer Inst*, 97:1072-1079.
- Koutsky, L. (2013), “Epidemiology of Genital Human Papillomavirus Infection. Buenos Aires”, *Am J Med*, 102 (5, Suppl 1):3-8.
- Lazcano, P. E. C. P.; Najera, A. P. Alonso de R. E, Buialli y M. Hernández Ávila (1990), “Programa de detección oportuna de cáncer cervical en México. Diagnóstico situacional”, *Revista del Instituto Nacional de Cancerología*, 42:123-140.
- Longworth, M. y L. A. Laimins (2004), “Pathogenesis of Human Papillomaviruses in Differentiating Epithelia”, *Microbiol Mol Biol Rev*, 68:362-72.
- Loustalot Lacleste, M.; Espinosa Romero, R.; Blas Rodríguez, I.; Vite Patiño, G. y O. Jerezano de la Rosa (2006), *Manual de procedimiento para la toma de la muestra de citología cervical*, México, 7.
- Lundberg, G. (1989), “The 1988 Bethesda System for reporting Cervical/vaginal Cytological Diagnoses”, *JAMA*, 267(7):931-934.
- Mateos Lindermann, M. L.; Pérez Castro, S.; Pérez García, M. T. y M. Rodríguez Iglesias (2016), *Diagnóstico microbiológico de la infección por el virus del papiloma humano*, España, Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, edición SEIMC, 9-11.



- Meisels, A. y R. Fortín (1976), "Condylomatous Lesions of the Cervix & Vagina, I, Cytologic Patterns", *Acta Cyto*, 20(6):505-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1069445>.
- Mitchell, M. y D. Schottenfeld (1996), "Pruebas de detección y quimioprevención de tumores ginecológicos", *Clin Ginecol Obstet N Am*, 2:257-266.
- Münger, K. (2002), "The Role of Human Papillomaviruses in Human Cancers", *Front Biosci. Mar*, 1, 7:d641-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11861215>.
- Ortiz Serrano, R.; Uribe Pérez, C. J.; Díaz Martínez, L. A. y Y. R. Dangond Romero (2004), "Factores de riesgo para cáncer de cuello uterino", artículo de revisión, Colombia, 149.
- Padilla Paz, L. A. (2005), "Human Papillomavirus Vaccine: History, Immunology, Current Status & Future Prospects", *Clinical Obstetrics & Gynecology*, vol. 48, núm. 1: 226-240.
- Palacio-Mejía, L. S.; Lazcano-Ponce, E.; Allen-Leigh, B. y M. Hernández-Ávila (2009), "Regional differences in Breast & Cervical Cancer Mortality in México between 1979-2006", *Salud Pública Mex*, 51 suppl 2:S208-S219.
- Sanjosé Llongueras, S. de y A. M. García García (2006), "Virus del papiloma humano y cáncer: epidemiología y prevención, 4ª monografía, España, EMISA:140.
- Saslow, D.; Solomon, D. y H. W. Lawson (2012), "American Cancer Society, American Society for Colposcopy & Cervical Pathology, & American Society for Clinical Pathology Screening Guidelines for the Prevention & Early Detection of cervical Cancer", *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 62(3):147-172.
- Schiffman, M.; Wentzensen, N. y S. Wacholder (2011), "Human Papillomavirus Testing in the Prevention of Cervical Cancer", *Journal of the National Cancer Institute*; 103(5):368-383.
- Stanley, M. A. (2006), "Immune Responses to HVP", *Vaccine*, 1:16-22.
- Taja Cheyeb, L.; Salas García, M. y M. Salcedo Vargas (1996), "Bases moleculares de la carcinogénesis viral de papiloma y polioma", *Salud Pub México*, 38:47-57.
- Tirado Gómez, L. L.; Mohar Betancourt, A.; López Cervantes, M.; García Carrancá, A. y F. Franco-Marina (2005), "Factores de riesgo de cáncer cervicouterino invasor en mujeres mexicanas", *Salud Pública Mex*, 47:342-350.
- Vargas Hernández, V. M.; Ramírez Torres, N.; Pol Kippes, G. E.; Silva, J. A. y A. Pérez Puente (2010), *Diagnóstico y tratamiento del cáncer cervicouterino*, México, Centro Nacional de Excelencia Tecnología en Salud, 8.

- Wright, V. C. (1992), *Colposcopia de la zona de transformación anormal (neoplasia intraepitelial escamosa y adenocarcinoma intraepitelial) y lesiones que simulan cáncer invasor*, Canadá, Universidad de Western Ontario, London, 48-49.
- Yerena Aguilar, C. E.; Miñón Hernández, A.; Ortiz López, R. y J. Ramírez Aguilera (2009), *Detección del virus del papiloma humano por PCR anidada con my09/11 y gp5+/6+*, en *muestras endocervicales de pacientes con Papanicolaou normal, de la ciudad de Xalapa, Veracruz, México*, México, Mediagraphic, 65.
- Zur Hausen, H. (2002), "Papillomaviruses & Cancer: From Basic Studies to Clinical Application", *Nat Res Cancer May*, 2(5):342-50. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12044010>.

# CAPÍTULO VII

## TUBERCULOSIS

MARISOL ESPINOZA RUIZ<sup>1</sup>

CONSUELO CHANG RUEDA<sup>1</sup>

KARINA DEL CARMEN TRUJILLO MURILLO<sup>2</sup>

ÁNGEL LUGO TRAMPE<sup>2</sup>

### RESUMEN

La tuberculosis (TB), a pesar de que es una enfermedad prevenible y curable, y de los avances tecnológicos y grandes esfuerzos del personal de salud, continúa siendo uno de los principales problemas de salud mundial. Por ello, el presente capítulo se enfoca en aspectos importantes de la TB, tales como la descripción de su genoma y de los marcadores moleculares del agente causal, la supervivencia de MTB y el sistema inmune, el diagnóstico de laboratorio y la identificación de especies del CMTB empleando herramientas de biología molecular, así como la farmacorresistencia y la actualidad epidemiológica de la TB en el mundo, en nuestro país y, en particular, en el estado de Chiapas.

---

1 Facultad de Ciencias Químicas, Campus IV, Universidad Autónoma de Chiapas. Tapachula, Chiapas, México. UNACH-CA-158, Cuerpo Académico Medicina y Epidemiología Molecular.

2 Facultad de Ciencias Químicas, Campus IV, Universidad Autónoma de Chiapas. Tapachula, Chiapas, México. UNACH-CA-158, Cuerpo Académico Medicina y Epidemiología Molecular.

## INTRODUCCIÓN

### *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*: AGENTE CAUSAL DE LA TUBERCULOSIS

La TB es una enfermedad causada por un grupo de bacterias Gram negativas muy relacionadas entre sí, referidas como complejo *Mycobacterium tuberculosis* (MTBC), o más comúnmente solo como *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), la cual frecuentemente afecta a los pulmones (TBP), pero también puede albergarse en otras partes del cuerpo, como sistema nervioso central, sistema linfático y sistema circulatorio, entre otros. A pesar de que es una enfermedad prevenible y curable, y de los avances tecnológicos y grandes esfuerzos del personal de salud, la TB continúa siendo uno de los principales problemas de salud mundial, y se considera la primera causa de muerte por una enfermedad infecciosa, por encima del virus de inmunodeficiencia humana (OMS, 2017; Orduz y Ribón, 2015; Orozco-Andrade *et al.*, 2018).

La TB se transmite de persona a persona por vía aérea y dispersa a través del aire cuando una persona infectada tose, estornuda o habla; puede quedar suspendida por horas en el ambiente (Nájera Ortiz y Núñez Medina, 2015), e inicialmente puede desarrollar neumonía, fiebre, debilidad o cansancio, pérdida de peso, pérdida del apetito, escalofríos, sudor nocturno, dolor en el pecho, tos persistente por más de tres semanas, y evoluciona con incremento en el tamaño de los nódulos linfoides cerca del corazón y pulmón (IMSS, 2009).

El género *Mycobacterium* se localiza taxonómicamente en la familia *Mycobacteriaceae* y comprende cerca de 150 especies (Jordao y Vieira, 2011), de entre las cuales están las especies del MTBC: *M. tuberculosis*, *M. africanum* (subtipos I y II), *M. canettii*, *M. bovis* subsp. *bovis*, *M. bovis* subsp. *caprae*, *M. bovis* BCG, *M. microti*, *M. pinipedii*, *M. mungi* y *M. orygis* (Cole *et al.*, 1998). Existe también la tuberculosis causada por otras especies de micobacterias, llamadas no tuberculosas (MNTB), para referirse a las especies del género *Mycobacterium* distintos del MTBC y *Mycobacterium leprae*.

No todas las personas infectadas por MTB desarrollan la enfermedad activa. Se estima que una cuarta parte de la población mundial tiene tuberculosis latente (término aplicado a las personas infectadas por el bacilo, pero que aún no han enfermado ni pueden transmitir la infección) (OMS, 2017). De ellos, entre el 5% y el 15% tiene riesgo de desarrollar la enfermedad en algún momento de su vida; sin embargo, este riesgo es mucho mayor para las personas inmunodeprimidas, como ocurre en casos de infección por VIH, desnutrición, diabetes mellitus tipo II, entre otras enfermedades, y consumidores de tabaco. Una persona con tuberculosis activa no tratada puede infectar entre diez y quince personas al año por contacto directo y, si no reciben el tratamiento adecuado, hasta un 50% de los pacientes puede morir en el transcurso de cinco años (Bhavanam *et al.*, 2016 y Bishai 2000).

#### GENOMA Y MARCADORES MOLECULARES DE *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*

Con la secuenciación del genoma completo de la cepa de referencia H37Rv de *M. tuberculosis* se sabe que su genoma tiene una longitud de 4,411,539 pares de bases y codifica cerca de 4,000 genes con un alto contenido de guaninas y citosinas del 65.6% (Orduz y Ribón, 2015).

El genoma contiene un alto número de secuencias repetidas, particularmente secuencias de inserción (*is*) y nuevas familias multigénicas. *IS6110* es una secuencia de la familia *IS3*, la cual es de particular interés, ya que es ampliamente utilizada para la tipificación de cepas y para el diagnóstico molecular, debido a la variabilidad en los sitios de inserción y por el número de copias. En el genoma de *M. tuberculosis* H37Rv se identificaron dieciséis copias de *IS6110* (Kamerbeek *et al.*, 1997). Recientemente, otra región altamente repetida y conservada ha sido descrita: el locus DR (Supply *et al.*, 2000), el cual es un miembro de las secuencias CRISP (*Clustered Regularly Interspersed Palindromic Repeats*). Después del descubrimiento de la región DR, las repeticiones en tándem de número variable (VNTR) fueron identificadas (Mostowy *et al.*, 2005),

así como las unidades micobacterianas de repetición intergénicas (MIRU) (McAdam *et al.*, 1990).

Actualmente, los marcadores moleculares para la genotipificación de *M. tuberculosis* se basan en la identificación y el patrón de *IS6110*, *IS1081*, de la región DR, VNTR, MIRU, y más recientemente SNP. La metodología para el análisis de la región DR es ampliamente conocida como Spoligotyping (Kamerbeek *et al.*, 1997); además, la metodología MIRU-VNTR es igualmente utilizada para caracterizar los linajes de *M. tuberculosis* (Supply *et al.*, 2006).

### MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS Y EL SISTEMA INMUNE

El pulmón es el órgano más comúnmente infectado por MTB. Una vez que se inhala a los pulmones a través de la tráquea, MTB se ve envuelto por macrófagos alveolares (MSA) y capturado en fagosomas, que posteriormente envían sus cargamentos a los lisosomas para su degradación (Cambier *et al.*, 2014; Pieters, 2008). Sin embargo, en muchos casos, MTB puede bloquear efectivamente la acidificación y la maduración de los fagosomas para sobrevivir en los MSA del huésped (Ehrt y Schnappinger, 2009; Houben *et al.*, 2012). El tracto respiratorio y los espacios broncoalveolares representan un compartimento inmunológico único en el que diversas células específicas del tejido dan forma a la respuesta inmunitaria de primera línea frente a MTB inhalada. La supervivencia intracelular de MTB con defensas inmunitarias se inicia cuando el huésped ejerce funciones inmunitarias tanto innatas como adaptativas para protegerse contra la infección. Inicialmente, las células inmunes innatas responden rápidamente mediante el reconocimiento directo de patrones moleculares asociados a patógenos conservados (PAMP), como lipoproteínas, glucolípidos y carbohidratos en la superficie celular de MTB (Killick *et al.*, 2013). Posteriormente, se evoca una variedad de mecanismos inmunitarios, como la fagocitosis, la autofagia, la apoptosis y el ensamblaje del inflammasoma para controlar de manera eficiente la supervivencia de MTB (Liu y Ge, 2017). Finalmente, la inmunidad adaptativa, como las respuestas Th1/Th17 mediadas por células T CD4+

específicas de MTB, se involucra, lo que desempeña una función fundamental en el control de la progresión de la TB (Jasenosky *et al.*, 2015). Estudios recientes implican que la inmunidad humoral mediada por células B también puede manipular las respuestas inflamatorias en los granulomas de TB para controlar la infección local, a pesar de que se observa un efecto menor sobre la afección general o la progresión de la enfermedad (Kozakiewicz *et al.*, 2013; Maglione *et al.*, 2007; Phuah *et al.*, 2016). En particular, la inmunidad adaptativa del huésped contra MTB se activa después de un intervalo considerablemente más largo en comparación con otras infecciones por patógenos. Varios estudios demuestran que la respuesta de las células T CD4 + no se inicia hasta entre diez y catorce días después de la infección, y alcanza su punto máximo casi tres semanas después de la infección por MTB en ratones (Chackerian *et al.*, 2002; Khader *et al.*, 2007; Wolf *et al.*, 2008). Esta respuesta tardía aún no se ha explicado por completo, aunque una posibilidad es que MTB pueda suprimir la función de las células dendríticas (CD) y limitar su migración de los pulmones a los ganglios linfáticos para la activación de las células T iniciales (Divangahi *et al.*, 2010; Griffiths *et al.*, 2016; Roberts y Robinson, 2014; Wolf *et al.*, 2008).

#### **APOPTOSIS Y NECROSIS, MECANISMO NECESARIO PARA LA REPLICACIÓN BACTERIANA**

La maduración del fagosoma es bloqueada por *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) al interrumpir la fusión de los lisosomas y la acidificación, lo cual crea un nicho protegido dentro de las células hospederas para la replicación bacteriana. Al final, los macrófagos infectados mueren por necrosis, un proceso caracterizado por ruptura de la membrana plasmática y escape de las micobacterias a los tejidos circundantes para iniciar un nuevo ciclo de infección. En contraste, las cepas virulentas inducen apoptosis, un proceso que conlleva el secuestro y la muerte de los bacilos intracelulares y que también actúa como un enlace entre la respuesta innata y la adaptativa (Nayady *et al.*, 2015).

La inhibición de la apoptosis de los macrófagos le confiere numerosas ventajas a las micobacterias en su lucha por resistir los mecanismos efectores de la inmunidad, tales como la preservación de un ambiente intracelular favorable para el crecimiento y la persistencia; la evasión de los efectos bactericidas asociados a la apoptosis, así como la inhibición del *priming* de los linfocitos T CD8+ a través de ciertas vías de presentación cruzada que se benefician de la apoptosis (Blomgran *et al.*, 2012; Divangahi *et al.*, 2009).

Este último punto es de especial importancia para el perfeccionamiento de las vacunas contra MTB, ya que las cepas de micobacterias atenuadas que inducen mayor nivel de apoptosis estimularían una inmunidad celular más robusta, como lo sugiere un estudio reciente que emplea una vacuna de BCG del *M. bovis* que expresa listerolisina (Behar *et al.*, 2011; Toossi *et al.*, 2012). Por lo tanto, la identificación de los genes micobacterianos requeridos para la prevención de la apoptosis puede permitir diseñar vacunas más eficaces de BCG contra la micobacteria.

Aun así, las micobacterias invadidas serían restringidas por granulomas formadores de hospedadores con macrófagos infectados rodeados por capas de células inmunes, incluidos los granulocitos, las células dendríticas (DC), las células asesinas naturales (NK) y los linfocitos T y B. En realidad, una proporción considerable de individuos infectados son competentes para eliminar el patógeno y desarrollar granulomas estériles. En granulomas estables MTB se encuentra en un estado metabólicamente activo, pero no en crecimiento, denominado “quiescencia” (Rittershaus *et al.*, 2013). Sorprendentemente, los mapas metabólicos y genéticos indican que MTB inactivo puede equilibrar su población al adaptarse continuamente al entorno altamente dinámico de los granulomas (Pienaar *et al.*, 2016). La creciente evidencia indica que MTB posee una red reguladora de genes elaborada en respuesta a estímulos externos para la aclimatación al ambiente hipóxico del huésped (Forrellad *et al.*, 2013; Galagan *et al.*, 2013). Por otro lado, para superar las respuestas inmunitarias del huésped y el entorno hipóxico, MTB permanece en estado de reposo dentro de los granulomas en casi el 90% de los individuos infectados (Bhavanam *et al.*, 2016; Rittershaus *et al.*, 2013). Se considera que el mecanismo que utiliza para mantenerse en el estado



hipóxico está relacionado con la capacidad de MTB para metabolizar el colesterol en carbono y energía. Los intermediarios de carbono, como el propionil-CoA, se usan como bloques de construcción para la pared celular bacteriana en la reactivación y replicación. Los componentes de la pared celular actúan como factores estructurales, así como de virulencia involucrados en la modulación de la respuesta inmune del huésped (Beatty *et al.*, 2000; Rhoades *et al.*, 2003). En conjunto, la capacidad de MTB para mantener una infección crónica está vinculada de manera crítica a su capacidad para adquirir y utilizar los lípidos del huésped (Pandey y Sasseti, 2008). Las defensas inmunitarias innatas (por ejemplo, la secreción de  $IFN\gamma$ ,  $TNF\alpha$  y otros antimicobacterianos de macrófagos) y adaptativas (por ejemplo, células Th17, CD4+ y inmunidad mediada por las células T CD8+) están involucradas en mantener a MTB bajo control durante el estado latente (fase de la infección por MTB). Sin embargo, en el 5% al 15% de los casos infectados, MTB puede reactivarse para replicarse (OMS, 2017). Por ejemplo, cuando la inmunidad del huésped se ve comprometida, MTB se activa para iniciar la replicación, lo que conduce a la necrosis de los macrófagos infectados y la liberación de bacterias intracelulares, que podrían infectar aún más las células y propagarse a otros tejidos (Dutta y Karakousis, 2014).

#### MECANISMOS DE PROPAGACIÓN DE *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* A OTROS TEJIDOS

Estudios recientes sugieren que las micobacterias pueden invadir varias células inmunes no canónicas, incluidas las células epiteliales, las células endoteliales, los fibroblastos, los adipocitos y las células neuronales (Randall, *et al.* 2015). Esta capacidad puede explicar por qué las infecciones de MTB pueden aparecer en cualquier sitio anatómico y diseminarse a múltiples órganos. Un requisito previo clave para la colonización intracelular de las micobacterias es su capacidad para adherirse y entrar en las células huésped. Hasta la fecha, se ha identificado una serie de Receptores de Reconocimiento de Patrones (PRR) que median la fagocitosis de MTB. Los PRR incluyen receptores de manosa, receptores del

complemento, receptores de Fc y receptores de lectina de tipo C, que incluyen la no integrina (DC-SIGN) de la molécula de adhesión intercelular específica de células dendríticas (DC-SIGN) y lectina de tipo C inducible por macrófagos (Ishikawa *et al.*, 2009). En contraste, se han identificado pocos componentes moleculares de MTB para facilitar este evento con mecanismos claros. La adhesina hemaglutinina de unión a heparina (HBHA) fue la primera adhesina definida en MTB que es crucial para su diseminación extrapulmonar (Menozzi *et al.*, 1996; Pethe *et al.*, 2001). La pérdida de HBHA disminuye la adhesión micobacteriana y la invasión de células epiteliales pero no de macrófagos (Pethe *et al.*, 2001). Recientemente, también se ha sugerido que el pili de MTB (MTP) funciona como importantes moléculas de adhesión que afectan las interacciones de las células huésped-micobacterias (Ramsugit *et al.*, 2016).

#### LATENCIA DE *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* EN LOS MACRÓFAGOS ALVEOLARES

MTB es un patógeno que se adapta para sobrevivir dentro de los microambientes intracelulares del huésped. La mayoría de los individuos infectados desarrolla una infección latente, proceso en el que este microorganismo persiste en un estado definido como la presencia de cualquier lesión tuberculosa incapaz de inducir síntomas que indiquen su presencia durante períodos prolongados. En una proporción relativamente pequeña de esta población la infección puede reactivarse y causar una TB activa (Chai *et al.*, 2018).

Este patógeno no induce precipitadamente una inflamación aguda, se requieren contramedidas “comprometidas” para entrar en un estado de latencia inactiva para eludir la depuración inmunitaria del huésped. Durante el largo período de latencia, MTB emplea una gama de proteínas efectoras para reforzar sus nichos vivos y contrarrestar las defensas inmunitarias del huésped. Si bien la infección latente de TB puede durar décadas sin exacerbaciones, es probable que los individuos infectados soporten los impactos persistentes de MTB, lo que ocasiona trastornos metabólicos, desequilibrio inmunológico y disbiosis del microbiota. La

vía alterna del glioxilato es importante para la supervivencia a largo plazo de MTB dentro de los tejidos del ratón. Como cualquier otra bacteria, MTB se tiene que adaptar durante la infección. Se sabe que la vía alterna del glioxilato, que deriva de la isocitratoliasa y la malatosintetasa, le confieren a *M. tuberculosis* y a otras bacterias la capacidad para sintetizar carbohidratos como fuente de energía a partir de ácidos grasos durante el estado latente (Bishai, 2000).

### CITOCINAS Y *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*

Las citoquinas y las quimiocinas desempeñan una función crítica en el control de la TB, ya que dichas proteínas de bajo peso molecular actúan cuando existe la necesidad de comunicación entre las células para una migración eficiente y para una instrucción específica durante la expresión de la inmunidad. De hecho, para la mayoría de los sujetos infectados con MTB, la eficiente expresión de la inmunidad a través de la expresión de citoquinas y quimiocinas no produce ningún signo de enfermedad más que la capacidad de exhibir una respuesta inflamatoria al antígeno MTB (es decir, la respuesta de la prueba cutánea). Sin embargo, para que la bacteria infecte de manera eficiente debe desarrollarse una lesión inflamatoria degradada capaz de contener bacterias vivas a las vías respiratorias, y es esta necesidad evolutiva la que probablemente impulsa el desarrollo del proceso de la enfermedad en el pulmón. MTB expresa moléculas que promueven respuestas inflamatorias que luego deben ser reguladas para evitar daños en los tejidos. Si la carga bacteriana es grande, o si las bacterias proliferan rápidamente, la coordinación entre las células mediadas por las citoquinas y las quimiocinas no puede ocurrir con la suficiente rapidez, y la inmunidad no se puede expresar a pesar de la presencia de todos los componentes requeridos. Comprender las funciones e interacciones entre las citoquinas y las quimiocinas es fundamental para los intentos de limitar la TB (Domingo-González *et al.*, 2016; Griffiths *et al.*, 2016).

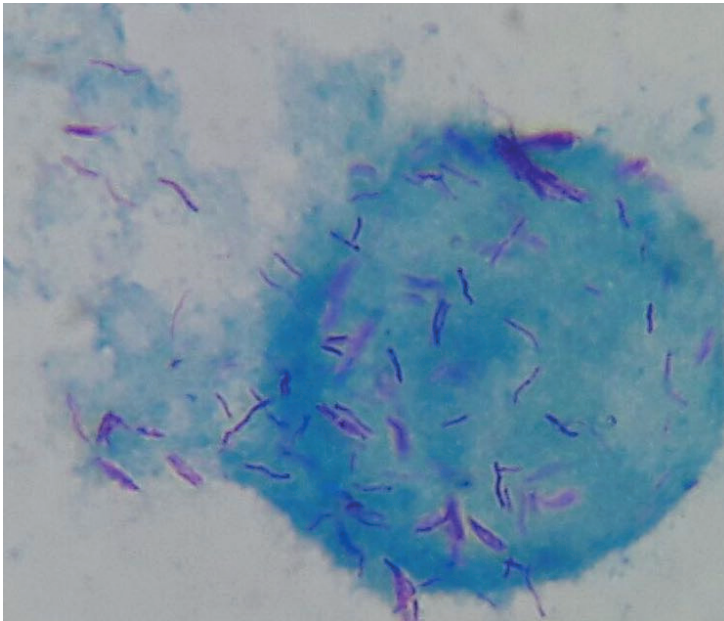
TNF $\alpha$  es importante en el proceso de la infección de MTB, ya que se libera luego de la activación del sistema inmunológico; aunque se

produce principalmente por macrófagos, también puede ser secretado por linfocitos, mastocitos, células endoteliales y fibroblastos. Aunque tanto el MTB virulento como el avirulento son capaces de inducir niveles comparables de  $\text{TNF}\alpha$  por macrófagos alveolares humanos, el  $\text{TNF}\alpha$  producido en respuesta a la infección con cepas de MTB virulentas tiene menos bioactividad. También IL-21 cumple una función muy importante en el control de MTB, ya que las células NK activadas con IL-21 producen interferón (IFN)- $\gamma$ , perforina, granzima B y granulinsina, inhibiendo el crecimiento de MTB. Las células NK activadas por IL-21 aumentan la producción de IL-1 $\beta$ , IL-18 y CCL4/macrófago-inflamatoria (MIP)-1 $\beta$ , y redujeron la producción de IL-10 por los monocitos estimulados por MTB. Estos hallazgos sugieren que las células T activadas mejoran las respuestas de las células NK para lisar los monocitos humanos infectados con MTB y restringen su crecimiento en monocitos a través de la producción de IL-21. Las células NK activadas por IL-21 también mejoran la respuesta inmune al aumentar la producción de IL-1 $\beta$ , IL-18 y MIP-1 $\beta$  y reducir la producción de IL-10 por monocitos en respuesta a un patógeno intracelular (Paidipally *et al.*, 2018).

## DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO DE *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*

El diagnóstico de TBP requiere de muestras clínicas conservadas a 4 °C y transportadas con cadena de frío en la medida de lo posible hasta el laboratorio para su análisis. La muestra de esputo es la más frecuente y epidemiológicamente la más importante; en este caso se recolectan tres esputos recuperados de tres días consecutivos por la mañana en ayunas, con volúmenes de 5-10 ml (Pérez del Molino *et al.*, 2002). Cuando el paciente no puede expectorar se puede inducir el esputo nebulizando con solución salina o mediante un lavado bronco-alveolar para poder realizar la baciloscopia, que es la primera prueba de elección para el diagnóstico de *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), y se realiza mediante la observación al microscopio de luz visible del bacilo previa tinción de *Ziehl-Neelsen*, a través del cual es posible identificar los bacilos alcohol-

ácido resistentes (BAAR) (figura 1), o la tinción con el fluorocromo auramina 0; las dimensiones del bacilo son de aproximadamente 1-10  $\mu\text{m}$  de longitud (usualmente 3-5  $\mu\text{m}$ ) y 0.2-0.7  $\mu\text{m}$  de ancho (Orduz y Ribón, 2015). Sin embargo, los especímenes de análisis se deben procesar por el método de descontaminación de *Petroff* modificado [NaOH/N-acetilcisteína] (conforme a los *Lineamientos para la vigilancia epidemiológica de la tuberculosis por laboratorio*, y NOM-006-SSA2-2013), para poder obtener una interpretación confiable en escala de cruces, ya que la disminución del número de BAAR orienta en la eficacia del tratamiento antituberculoso (InDRE, 2014; Salud, 2013).

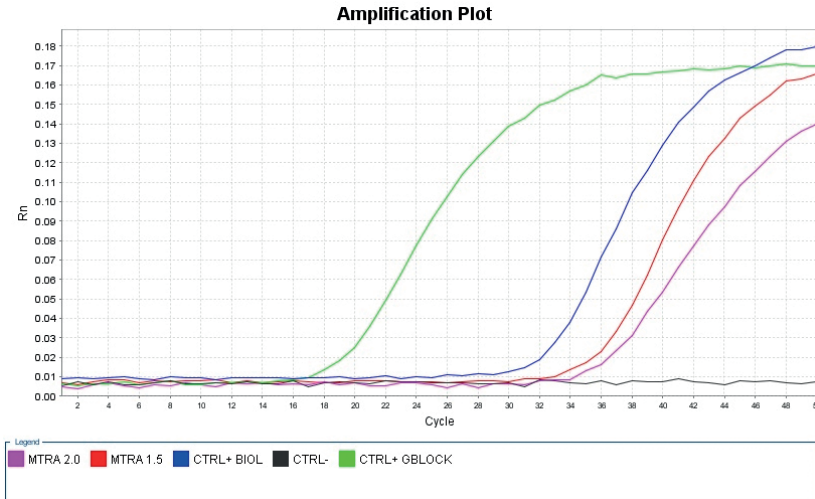


**Figura 1.** Muestra de esputo tratada por el método de *Petroff* modificado con tinción de Ziehl-Neelsen positiva mostrando bacilos alcohol-ácido resistentes.

La prueba considerada estándar de oro continúa siendo el cultivo microbiológico, el cual se realiza inoculando en medio sólido *Lowenstein-Jensen* (LJ) una fracción de muestra previamente procesada por el método de *Petroff* modificado, e incubando durante un periodo máximo de ocho semanas; el medio LJ suplementado con glicerol durante su pre-

paración no permite el crecimiento de *M. bovis*. La aparición de colonias rugosas no pigmentadas de crecimiento lento y con aspecto de migajas de pan es característica de MTB (Fernández de Vega *et al.*, 2005). Para evitar el crecimiento de flora comensal bacteriana y fúngica se recomienda suplementar el medio LJ con el reactivo de *Gruft* durante la inoculación. Los medios líquidos comerciales (BACTEC® System, Becton Dickinson; BacT/ALERT®MP, bioMérieux) están disponibles para la identificación cualitativa manual o semiautomatizada/automatizada. El sistema MGIT (del inglés, *Mycobacteria Growth Indicator*) utiliza el medio de cultivo Middlebrook 7H9, con mezcla de antibióticos y suplementado con OADC (ácido oleico, albúmina, dextrosa y catalasa); la principal característica del sistema MGIT es que, adherido al fondo del tubo, cuenta con un sustrato de rutenio que fluoresce durante el crecimiento bacteriano (Pérez del Molino *et al.*, 2002). Es importante destacar que para el cultivo microbiológico de MTB se requiere mínimo de instalaciones con nivel de bioseguridad 2.

La confirmación de pertenencia al complejo MTB (CMTB) continúa realizándose mediante el uso de pruebas bioquímicas, con la desventaja de que se requieren dos tubos extra para realizar las pruebas de reducción de nitrato y producción de niacina, para las cuales las especies del CMTB presentan resultados positivos (Forbes *et al.*, 2007); sin embargo, actualmente es posible realizar la identificación de aislados pertenecientes al CMTB mediante pruebas rápidas inmunocromatográficas para la detección del antígeno MTP64 específico de las especies del CMTB (Syabekova *et al.*, 2017). También es posible la discriminación de especies de micobacterias pertenecientes al CMTB de las micobacterias no tuberculosas (MNTB) mediante la detección por PCR en tiempo real (RT-PCR) de la región IS6110 (exclusiva de especies del CMTB) a partir del DNA de cada aislado, e incluso partiendo directamente de la muestra biológica, como lo demuestran la plataforma GeneXpert y otras opciones abiertas y comerciales (figura 2) (Broccolo *et al.*, 2003; Nhu *et al.*, 2014).



**Figura 2.** PCR en Tiempo Real basada en la amplificación de IS6110 empleando sonda TaqMan de muestras. En la gráfica se muestran control positivo sintético (verde), control positivo biológico (azul), muestras positivas (rosa y rojo) y control negativo (negro).

La identificación de especies del CMTB se puede realizar mediante la aplicación de las siguientes pruebas bioquímicas: catalasa semicuantitativa y su termotolerancia, hidrólisis de Tween 80, ureasa, producción de niacina, reducción de nitratos, actividad fosfatasa ácida, actividad arilsulfatasa, actividad pirazinamidasa, actividad  $\alpha$ -esterasa, resistencia a la isoniacida, T-2-CH, hidroxilamina, ácido p-nitrobenzoico, NaCl, tiacetazona, picrato y oleato, producción de pigmentación, y la capacidad de crecer a diversas temperaturas (Fernández de Vega *et al.*, 2005). La descripción de nuevas especies de micobacterias ha permitido la obtención de traslape en los perfiles fenotípicos de especies ya conocidas, lo que limita la utilidad de estas pruebas como único medio de identificación de especies. El tiempo de cultivo requerido para la obtención de resultados y gran cantidad de inóculo es otra de sus principales desventajas; sin embargo, las ventajas de las pruebas bioquímicas continúan siendo la economía, la sencillez, y que requieren poco equipamiento. Actualmente existen métodos basados en técnicas de biología molecular

que permiten la identificación de especies del CMTB por PCR y RT-PCR (Huard *et al.*, 2003; Reddington *et al.*, 2012). La hibridación reversa es una opción comercial disponible que permite la genotipificación de especies del CMTB y MNTB (Gomez-Pastrana *et al.*, 2018).

La tuberculosis latente es actualmente una causa del incremento en el número de casos, en el cual la presencia de comorbilidades relacionadas con inmunodepresión permite que los sujetos afectados expresen posteriormente la presentación clínica de la enfermedad. Una de las causas es la ineficacia de la vacuna contra la tuberculosis (BCG), pues no estimula protección contra las especies causantes de la TBP. La prueba Quantiferon TB Gold Plus (QFT Plus, QIAGEN®) es un ensayo de liberación de interferón alfa por exposición a antígenos específicos de MTB: ESAT-6 y CFP-10, para posteriormente ser cuantificados por ELISA (Gomez-Pastrana *et al.*, 2018). La eficiencia de esta prueba la ubica como superior a la clásica prueba cutánea PPD, sobre todo en regiones con alta frecuencia de MTB, como lo es Chiapas, México.

#### FARMACORRESISTENCIA DE *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*

La farmacorresistencia al tratamiento antituberculoso se debe a la aparición de mutaciones en los genes que codifican para las proteínas blanco del tratamiento, alterando los sitios de acción de los antibióticos. Existen tres tipos de resistencia: 1) la resistencia primaria, cuando los pacientes presentan resistencia a pesar de no haber recibido tratamiento previo; 2) resistencia inicial, cuando después del examen clínico se duda de que el paciente no haya sido tratado anteriormente, y 3) resistencia adquirida, cuando existe evidencia de que el paciente recibió un tratamiento de más de un mes de duración (de Hoyos Urzola, 2009). Sumado a ello se destaca la existencia de comorbilidades en los pacientes, tales como padecer diabetes mellitus o estar inmunodeprimido, en especial por infección con el virus de inmunodeficiencia humana, lo que incide en la falla terapéutica.

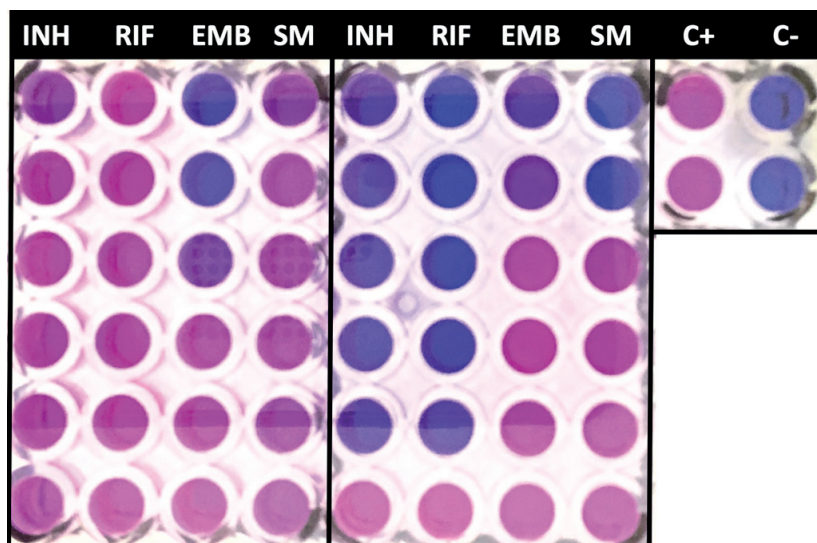
La detección de cepas farmacorresistentes se realiza con fines epidemiológicos para determinar la frecuencia de resistencias primarias, y de manera personalizada, en pacientes 1) previamente tratados, 2)



con baciloscopia positiva posterior a una negativización anterior, 3) con resultado de baciloscopia positiva después de dos o tres meses de tratamiento, 4) cultivo positivo después de seis meses de tratamiento, 5) infectado por cepas resistentes y 6) menores de quince años.

Para evitar el surgimiento de cepas resistentes al tratamiento antituberculoso, el tratamiento se realiza con al menos tres fármacos. Los fármacos de primera línea utilizados son: isoniazida, rifampicina, etambutol, pirazinamida y estreptomina. Los fármacos de segunda línea son: ácido para-amino-salicílico, etionamida, cicloserina, capreomicina, kanamicina, amikacina, ofloxacino y rifabutina (Pérez del Molino *et al.*, 2002).

La detección de sensibilidad/resistencia al tratamiento antituberculoso se puede realizar directamente de la muestra recibida para su análisis cuando se observan abundantes BAAR, aunque se prefiere realizarlo a partir de una cepa aislada por cultivo microbiológico. El método de referencia clásico es el de proporciones, el cual se realiza con medio LJ o base agar Middlebrook 7H10, suplementados con antibióticos de primera o segunda línea a concentraciones previamente definidas y extrapolables al paciente; sin embargo, se requiere la observación del crecimiento de colonias, por lo que, debido a su lento crecimiento, los resultados demoran hasta cuatro semanas. Los resultados del antibiograma pueden ser acelerados empleando medios de cultivo líquidos, como el método REMA (del inglés *Resazurin Microtiter Assay*), que emplea el medio de cultivo líquido Middlebrook 7H9 suplementado con Casitone, OADC y glicerol, en presencia de diluciones seriadas de fármacos de primera y segunda línea en concentraciones definidas; los resultados mediante esta metodología se obtienen entre ocho y nueve días después de la inoculación inicial, y se requiere bacterias provenientes de un cultivo positivo (figura 3) (Nateche *et al.*, 2006). También existe el método semiautomatizado BACTEC 460 (Beckton Dickinson) que permite obtener resultados del análisis para fármacos de primera línea en un tiempo de cinco a diez días, y es el único aprobado por la FDA (Pérez del Molino *et al.*, 2002).



**Figura 3.** Antibiograma de fármacos de primera línea por el método REMA de 2 muestras clínicas. La muestra de la izquierda presenta total resistencia a isoniazida, rifampicina y estreptomina, mientras que la muestra del lado derecho presenta sensibilidad a los mismos fármacos. Ambas muestras son de pacientes de diagnóstico reciente sin tratamiento.

Debido al creciente incremento de cepas multirresistentes al tratamiento antituberculoso, se requieren métodos más rápidos para la detección de resistencia. Para ello, actualmente se dispone de técnicas basadas en procedimientos de biología molecular que analizan la presencia de mutaciones en genes ya conocidos y asociados con la resistencia antituberculosa. El gen más estudiado es *rpoB*, del cual se analiza una región de 81 pb, la cual arroja respuesta de hasta el 86% de las mutaciones responsables de resistencia a rifampicina; su importancia radica en que hasta el 90% de las cepas resistentes a rifampicina también lo son a isoniazida (Pérez del Molino *et al.*, 2002). Se han descrito mutaciones en genes de especies del CMTB que se asocian con resistencia: isoniazida (*katG*, *inhA* y *ahpC*), rifampicina (*rpoB*), irazinamida (*pncA*), estreptomina (*rpsL*, *rrs* y *gid*), etambutol (*embB*), fluoroquinolonas [levofloxacino, moxifloxacina y ciprofloxacino] (*gyrA/gyrB*), kanamicina

(*rrs*, y *eis*), amikacina (*rrs*), capreomicina (*rrs/tylA*), etionamida (*inhA*) y ácido para-aminosalicílico (*thyA*) (Nath y Ryoo, 2013).

Actualmente existen métodos en el mercado basados en hibridación reversa de tiras de nitrocelulosa que permiten la detección de las mutaciones más frecuentes en *rpoB*, *katG*, *inhA*, *gyrA*, *gyrB*, *rrs*, *embB* y *eis* (Genotype MTBDR y MTBDRsl, Hain LifeSciences®) (Gomez-Pastrana *et al.*, 2018; Hillemann *et al.*, 2007; Theron *et al.*, 2016). Sin embargo, la más ampliamente utilizada por la rapidez para la detección simultánea de MTB y de las mutaciones potencialmente asociadas con resistencia a rifampicina es GeneXpert, método de RT-PCR basado en el uso de sondas tipo Beacon (Nhu *et al.*, 2014); la nueva versión para el diagnóstico de mutaciones en *rpoB* empleando la plataforma GeneXpert (Xpert® MTB/RIF Ultra) utiliza sondas moleculares Beacon poco rigurosas (Sloppy Molecular Beacons Probes) y permite identificar de manera presuntiva las mutaciones presentes (Chakravorty *et al.*, 2010).

El estándar de oro para la detección de mutaciones en los genes relacionados con la resistencia a los diversos fármacos antituberculosos es la secuenciación del DNA por el método de Sanger modificado, orientándose a las regiones genómicas implicadas. Sin embargo, registros recientes utilizan métodos de resecuenciación genómica que permiten interrogar en el mismo ensayo múltiples regiones; la principal desventaja es el alto costo de esta prueba y su utilidad actual se enfoca solamente en investigación (Galagan, 2014).

## EPIDEMIOLOGÍA DE LA TUBERCULOSIS EN EL MUNDO, EN MÉXICO Y EN CHIAPAS

La TB es una enfermedad global, y es una de las diez principales causas de mortalidad en el mundo. En el año 2016, 10.4 millones de personas enfermaron de TB (90% eran adultos y el 65% del sexo masculino; el 10% eran personas infectadas con VIH), y 1.7 millones murieron por esta enfermedad (de ellos, 0.4 millones de personas coinfectadas con VIH). Más del 95% de las muertes por TB se producen en países de ingresos bajos y medianos. Siete países acaparan el 64% de la mortalidad total por

TB: India, Indonesia, China, Filipinas, Pakistán, Nigeria y Sudáfrica. El 45% de la mortalidad por TB se ubica en países de Asia, 25% en África, 17% región del Pacífico Occidental, 7% Mediterráneo, 3% Europa y 3% América. Se estima que en 2016 enfermó por TB un millón de niños, y 250,000 murieron debido a esta causa (incluyendo a los niños con TB-VIH). La TB es una de las principales causas de defunción en personas VIH positivas: en 2016, el 40% de las muertes asociadas al VIH se debieron a coinfección con TB (OMS, 2017). De las cifras anteriores se destaca que no han sido suficientes los avances de las metas fijadas para la el control de la TB, así como de los objetivos de desarrollo generales, que para el periodo 2016-2035 son la Estrategia Fin a la Tuberculosis de la OMS y los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) de las Naciones Unidas, que comparten el objetivo común de poner fin a la epidemia mundial de TB. Las metas específicas establecidas en la Estrategia Fin a la Tuberculosis consisten en reducir su mortalidad en un 90%, y su incidencia (nuevos casos anuales) en un 80%, de aquí al año 2030, en comparación con las cifras de 2015.

En el año 2016 se notificaron en América 222,750 casos de TB en todas sus formas (TBTf), y se estimó que 30,843 fueran casos de TB-VIH; sin embargo, solamente se notificó el 68% de los casos estimados. Para el mismo periodo solamente se notificó el 46% de los casos estimados de TB multidrogorresistente (TB-MDR) (OMS, 2017).

En el año 2017 en México se notificaron 21,694 casos (37% mujeres y 63% hombres); el 78.8% fue TBP, el 1.9% TB meníngea, y el 19.2% otras formas de TB. Para el mismo año se identificaron 192 casos de farmacorresistencia, 25.4% asociado con diabetes, 7.4% asociados con diabetes, 7.4% TB/SIDA, 3.2% niños (menores de quince años). En el año 2016 se registraron 1,623 defunciones por TBP (SINAVE, DGE y Salud, 2018).

Chiapas, Oaxaca, Nayarit y Veracruz son los estados en México que acaparan el 53.55% de los casos de TB en municipios indígenas; Veracruz y Chiapas encabezaron los estados con mayor cantidad de defunciones por TB en 2017 (SINAVE *et al.*, 2018). Para el año 2017 en Chiapas solo se logró identificar al 33% de los casos estimados de TBP.

Nuevo León, Veracruz, Baja California, Guerrero, Puebla, Tamaulipas, Chiapas, estado de México y Chihuahua son los estados que

encabezan la lista de casos diagnosticados de TB farmacorresistentes (TB-FR) para el periodo 2010-2017, por concentrar el 73% de los casos en México. El 94% de los casos diagnosticados ingresa a esquemas de tratamiento para TB-FR: el 42.04% presenta fracaso al tratamiento primario, 20.27% presenta fracaso al retratamiento primario, y el 16.39% son casos nuevos sin tratamiento previo.

Entre 2010 y 2014, el 78.7% de los casos que iniciaron tratamiento para multidrogorresistencia o extradrogorresistencia negativizaron a los seis meses de tratamiento, mientras que el 4.4% falleció durante el mismo periodo, y el 2.7% abandonó el tratamiento durante los primeros seis meses.

Durante 2016, en Chiapas, las ciudades de Tapachula y Tuxtla Gutiérrez se ubicaron entre las 30 ciudades de México prioritarias, por presentar >100 casos de TBP, de acuerdo con el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

## REFERENCIAS

- Beatty, W. L.; Rhoades, E. R.; Ullrich, H. J.; Chatterjee, D.; Heuser, J. E. y D. G. Russell (2000), "Trafficking & Release of Mycobacterial Lipids from Infected Macrophages", *Traffic (Copenhagen, Denmark)*, 1(3):235–247. Disponible en: <https://doi.org/10.1034/j.1600-0854.2000.010306.x>.
- Behar, S. M.; Martin, C. J.; Booty, M. G.; Nishimura, T.; Zhao, X.; Gan, H. X. y H. G. Remold (2011), "Apoptosis is an Innate Defense Function of Macrophages against Mycobacterium Tuberculosis", *Mucosal Immunology*, 4(3):279–287. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/mi.2011.3>.
- Bhavanam, S.; Rayat, G. R.; Keelan, M.; Kunitomo, D. y S. J. Drews (2016), "Understanding the Pathophysiology of the Human TB Lung Granuloma using in Vitro Granuloma Models", *Future Microbiology*, 11(8):1073–1089. Disponible en: <https://doi.org/10.2217/fmb-2016-0005>.
- Bishai, W. (2000), "Microbiology: Lipid Lunch for Persistent Pathogen", *Nature*, 406(6797):683–685. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/35021159>.
- Blomgran, R.; Desvignes, L.; Briken, V. y J. D. Ernst (2012), "Mycobacterium Tuberculosis inhibits Neutrophil Apoptosis, leading to Delayed Activation

- of Naive CD4 T Cells”, *Cell Host & Microbe*, 11(1):81–90. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2011.11.012>.
- Broccolo, F.; Scarpellini, P.; Locatelli, G.; Zingale, A.; Brambilla, A. M.; Cichero, P. y M. S. Malnati (2003), “Rapid Diagnosis of Mycobacterial Infections & Quantitation of Mycobacterium Tuberculosis load by Two Real-time Calibrated PCR Assays”, *Journal of Clinical Microbiology*, 41(10):4565–4572. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/JCM.41.10.4565-4572.2003>.
- Cambier, C. J.; Falkow, S. y L. Ramakrishnan (2014), “Host Evasion & Exploitation Schemes of Mycobacterium Tuberculosis”, *Cell*, 159(7):1497–1509. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.11.024>.
- Chackerian, A. A.; Alt, J. M.; Perera, T. V.; Dascher, C. C. y S. M. Behar (2002), “Dissemination of Mycobacterium Tuberculosis is influenced by Host Factors & precedes the Initiation of T-cell Immunity”, *Infection & Immunity*, 70(8):4501–4509. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/IAI.70.8.4501-4509.2002>.
- Chai, Q.; Zhang, Y. y C. H. Liu (2018), “Mycobacterium Tuberculosis: An Adaptable Pathogen Associated with Multiple Human Diseases”, *Frontiers in Cellular & Infection Microbiology*, 15(8): 158. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00158>.
- Chakravorty, S.; Aladegbami, B.; Burday, M.; Levi, M.; Marras, S. A. E.; Shah, D. y D. Alland (2010), “Rapid Universal Identification of Bacterial Pathogens from Clinical Cultures by using a Novel Sloppy Molecular Beacon melting Temperature Signature Technique”, *Journal of Clinical Microbiology*, 48(1):258–267. <https://doi.org/10.1128/JCM.01725-09>.
- Cole, S. T.; Brosch, R.; Parkhill, J.; Garnier, T.; Churcher, C.; Harris, D. y B. G. Barrell (1998), “Deciphering the Biology of Mycobacterium Tuberculosis from the Complete Genome Sequence”, *Nature*, 393(6685):537–544. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/31159>.
- Divangahi, M.; Chen, M.; Gan, H.; Desjardins, D.; Hickman, T. T.; Lee, D. M. y H. G. Remold (2009), “Mycobacterium Tuberculosis evades Macrophage Defenses by inhibiting Plasma Membrane Repair”, *Nature Immunology*, 10(8):899–906. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/ni.1758>.
- Divangahi, M.; Desjardins, D.; Nunes-Alves, C.; Remold, H. G. y S. M. Behar (2010), “Eicosanoid Pathways regulate Adaptive Immunity to Mycobacterium Tuberculosis”, *Nature Immunology*, 11(8):751–758. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/ni.1904>.
- Domingo-González, R.; Prince, O.; Cooper, A. y S. Khader (2016), “Cytokines & Chemokines in Mycobacterium Tuberculosis Infection”, *Microbiol Spec-*

- trum*, 4(5):33–72. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.TBTB2-0018-2016>.
- Dutta, N. K. y P. C. Karakousis (2014), “Latent Tuberculosis Infection: Myths, Models, & Molecular Mechanisms”, *Microbiology & Molecular Biology Reviews*, 78(3):343–371. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/MMBR.00010-14>.
- Ehrt, S. y D. Schnappinger (2009), “Mycobacterial Survival Atrategies in the Phagosome: Defence against Host Stresses”, *Cellular Microbiology*, 11(8):1170–1178. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2009.01335.x>.
- Fernández de Vega, F. A.; Esteban Moreno, J.; González Martín, J. y J. J. Palacios Gutiérrez (2005), *Procedimientos en Microbiología Clínica: Micobacterias*, SEIMC.
- Forbes, B.; Sahn, D. y A. Weissfeld (2007), *Bailey & Scott’s Diagnostic Microbiology*, 12ª ed., Mosby Elsevier.
- Forrellad, M. A.; Klepp, L. I.; Gioffré, A.; García, J. S.; Morbidoni, H. R.; de la Paz Santangelo, M. y F. Bigi (2013), “Virulence Factors of the Mycobacterium Tuberculosis Complex”, *Virulence*, 41(1):3–66. Disponible en: <https://doi.org/10.4161/viru.22329>.
- Galagan, J. E. (2014), “Genomic Insights into Tuberculosis”, *Nature Reviews Genetics*, 15(5):307–320. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nrg3664>.
- ; Minch, K.; Peterson, M.; Lyubetskaya, A.; Azizi, E.; Sweet, L. y G. K. Schoolnik (2013), “The Mycobacterium Tuberculosis Regulatory Network & Hypoxia”, *Nature*, 499(7457):178–183. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nature12337>.
- Gómez-Pastrana, D.; Aragón-Fernández, C. y M. C. Díaz-Colom (2018), “The Challenge of Diagnosing Tuberculosis & Nontuberculous Mycobacteria Pulmonary Disease in Children”, *Pediatric Pulmonology*, 53(S1):S60–S62. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ppul.24031>.
- Griffiths, K. L.; Ahmed, M.; Das, S.; Gopal, R.; Horne, W.; Connell, T. D. y S. A. Khader (2016), “Targeting Dendritic Cells to accelerate T-cell activation overcomes a Bottleneck in Tuberculosis Vaccine Efficacy”, *Nature Communications*, 7(13894). Disponible en: <https://doi.org/10.1038/ncomms13894>.
- Hillemann, D.; Rüsç-Gerdes, S. y E. Richter (2007), “Evaluation of the Genotype MTBDR plus Assay for Rifampin & Isoniazid Susceptibility Testing of Mycobacterium Tuberculosis strains & Clinical Specimens”, *Journal of Clinical Microbiology*, 45(8):2635–2640. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/JCM.00521-07>.

- Hoyos Urzola, V. de (2009), *Métodos para la caracterización fenotípica y genotípica de la resistencia de Mycobacterium tuberculosis a los antimicrobianos*, Pontificia Universidad Javeriana.
- Houben, D.; Demangel, C.; Ingen, J. van; Perez, J.; Baldeón, L.; Abdallah, A. M. y P. J. Peters (2012), “ESX-1-mediated Translocation to the Cytosol Controls Virulence of Mycobacteria”, *Cellular Microbiology*, 14(8):1287–1298. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2012.01799.x>.
- Huard, R. C.; Oliveira Lazzarini, L. C. de; Butler, W. R.; Soolingen, D. van y J. L. Ho (2003), “PCR-based Method to differentiate the Subspecies of the Mycobacterium Tuberculosis Complex on the Basis of Genomic Deletions”, *Journal of Clinical Microbiology*, 41(4):1637–1650. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/JCM.41.4.1637-1650.2003>.
- IMSS (2009), “Diagnóstico y tratamiento de casos nuevos de tuberculosis pulmonar”, *Guía de referencia rápida*. Disponible en: <https://doi.org/www.center.salud.gob.mx/interior/gpc.html>.
- INDRE (2014), “Lineamientos para la vigilancia de tuberculosis por laboratorio”, *INDRE-DGE-SSA*, versión 01, 1–53. Disponible en: [www.indre.salud.gob.mx](http://www.indre.salud.gob.mx).
- Ishikawa, H.; Ma, Z. y G. N. Barber (2009), “Sting regulates Intracellular DNA-mediated, Type I Interferon-dependent Innate Immunity”, *Nature*, 461(7265):788–792. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nature08476>.
- Jasenosky, L. D.; Scriba, T. J.; Hanekom, W. A. y A. E. Goldfeld (2015), “T Cells & Adaptive Immunity to Mycobacterium Tuberculosis in Humans”, *Immunological Reviews*, 264(1):74–87. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/imr.12274>.
- Jordão, L. y O. V. Vieira (2011), “Tuberculosis: New Aspects of an Old Disease”, *International Journal of Cell Biology*, 2011(403623):1–13. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2011/403623>.
- Kamerbeek, J.; Schouls, L.; Kolk, A.; Agterveld, M. van; Soolingen, D. van; Kuijper, S. y J. van Embden (1997), “Simultaneous Detection & Strain Differentiation of Mycobacterium Tuberculosis for Diagnosis & Epidemiology”, *Journal of Clinical Microbiology*, 35(4): 907–914. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0305-4403\(02\)00239-X](https://doi.org/10.1016/S0305-4403(02)00239-X).
- Khader, S. A.; Bell, G. K.; Pearl, J. E.; Fountain, J. J.; Rangel-Moreno, J.; Cillee, G. E. y A. M. Cooper (2007), “IL-23 & IL-17 in the “Stabilishment of Protective Pulmonary CD4+T Cell responses after Vaccination & during Mycobacterium Tuberculosis Challenge”, *Nature Immunology*, 8(4):369–377. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/ni1449>



- Killick, K. E.; Ní Cheallaigh, C.; O'Farrelly, C.; Hokamp, K.; Machugh, D. E. y J. Harris (2013), "Receptor-mediated Recognition of Mycobacterial Pathogens", *Cellular Microbiology*, 15(9):1484–1495. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/cmi.12161>.
- Kozakiewicz, L.; Chen, Y.; Xu, J.; Wang, Y.; Dunussi-Joannopoulos, K.; Ou, Q. y J. Chan (2013), "B Cells Regulate Neutrophilia during Mycobacterium Tuberculosis Infection & BCG Vaccination by Modulating the Interleukin-17 Response", *PLoS Pathogens*, 9(7):e1003472. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003472>.
- Liu, C. H.; Liu, H. y B. Ge (2017), "Innate Immunity in Tuberculosis: Host Defense vs. Pathogen Evasion" *Cellular & Molecular Immunology*, 14(12): 963–975. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/cmi.2017.88>.
- Maglione, P. J.; Xu, J. y J. Chan (2007), "B Cells Moderate Inflammatory Progression & Enhance Bacterial Containment upon Pulmonary Challenge with Mycobacterium Tuberculosis", *The Journal of Immunology*, 178(11):7222–7234. Disponible en: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.178.11.7222>.
- McAdam, R. A.; Hermans, P. W. M.; Soolingen, D. van; Zainuddin, Z. F.; Catty, D.; Embden, J. D. A. van y J. W. Dale (1990), "Characterization of a Mycobacterium Tuberculosis Insertion Sequence belonging to the IS3 Family", *Molecular Microbiology*, 4(9):1607–1613. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.1990.tb02073.x>.
- Menzio, F. D.; Rouse, J. H.; Alavi, M.; Laude-Sharp, M.; Muller, J., Bischoff, R. y C. Loch (1996), "Identification of a Heparin-binding Hemagglutinin Present in Mycobacteria", *J Exp Med*, 184(3):993–1001. Disponible en: <https://doi.org/10.1084/jem.184.3.993>.
- Mostowy, S.; Inwald, J.; Gordon, S.; Martin, C.; Warren, R.; Kremer, K. y M. A. Behr (2005), "Revisiting the Evolution of Mycobacterium Bovis", *Journal of Bacteriology*, 187(18):6386–6395. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/JB.187.18.6386-6395.2005>.
- Nájera Ortíz, J. C. y G. Núñez Medina (2015), "Tuberculosis, enfermedad no reemergente en Chiapas: Un análisis desde la academia y organizaciones sociales", *Espacio I+D*, 4(8):156–170.
- Nateche, F.; Martin, A.; Baraka, S.; Palomino, J. C.; Khaled, S. y F. Portaels (2006), "Application of the Resazurin Microtitre Assay for Detection of Multidrug Resistance in Mycobacterium Tuberculosis in Algiers", *Journal of Medical Microbiology*, 55(Pt 7):857–860. Disponible en: <https://doi.org/10.1099/jmm.0.46513-0>.

- Nath, H. y S. Ryoo (2013), “First –& Second– Line Drugs & Drug Resistance”, en *Tuberculosis - Current Issues in Diagnosis & Management*, InTech. Disponible en: <https://doi.org/10.5772/54960>.
- Nayady, L.; Reyes, V. y G. S. Lemes (2015), “Evasión de la respuesta inmune : una lección del mycobacterium tuberculosis / Evasion of the Immune Response: A Lesson from Mycobacterium Tuberculosis”, *Rev. Arch Med Camagüey*, 19(4):419–427.
- Nhu, N. T. Q.; Heemskerk, D.; Thu, D. D. A.; Chau, T. T. H.; Mai, N. T. H.; Nghia, H. D. T. y M. Caws (2014), “Evaluation of Genexpert MTB/RIF for Diagnosis of Tuberculous Meningitis”, *Journal of Clinical Microbiology*, 52(1):226–233. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/JCM.01834-13>.
- OMS (2017), *Global Tuberculosis Report 2017. World Health Organization Report 2017*. Disponible en: <https://doi.org/10.1073/pnas.1213960109>.
- Orduz, M. L. y W. Ribón (2015), “Molecular Epidemiology of Tuberculosis”, en *Tuberculosis - Expanding Knowledge*, InTech. Disponible en: <https://doi.org/10.5772/59751>.
- Orozco-Andrade, I.; Acosta-López, J. A.; Bravo-Redríguez, G.; Martínez-Lozano, F. N.; Enríquez-Porras, A.; Espinoza-Hernández, M. E. e I. A. Orozco-Bejer (2018), “Epidemiología de tuberculosis pulmonar en población migrante”, *Neumol Cir Torax*, 77(2):125-131.
- Paidipally, P.; Tripathi, D.; Abhinav, V.; Radhakrishnan, R. K.; Dhiman, R.; Venkatasubramanian, S. y R. Vankayalapati (2018), “Interleukin-21 regulates Natural Killer Cell Responses during Mycobacterium Tuberculosis Infection”, *Journal of Infectious Diseases*, 217(8):1323–1333. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy034>.
- Pandey, A. K. y C. M. Sasseti (2008), “Mycobacterial Persistence requires the Utilization of Host Cholesterol”, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(11):4376–4380. Disponible en: <https://doi.org/10.1073/pnas.0711159105>.
- Pérez del Molino, M.; Tuñez Bastida, V.; García Ramos, M. y F. Lado Lado (2002), “Diagnóstico microbiológico de la tuberculosis”, *Med Integral*, 39(5):207–215.
- Pethe, K.; Alonso, S.; Biet, F.; Delogu, G.; Brennan, M. J.; Locht, C. y F. D. Menozzi (2001), “The Heparin-binding Haemagglutinin of M. Tuberculosis is required for Extrapulmonary Dissemination”, *Nature*, 412(6843):190–194. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/35084083>.
- Phuah, J.; Wong, E. A.; Gideon, H. P.; Maiello, P.; Coleman, M. T.; Hendricks, M. R. y J. A. L. Flynn (2016), “Effects of B Cell Depletion on Early Myco-

- bacterium Tuberculosis Infection in Cynomolgus Macaques”, *Infection & Immunity*, 84(5):1301–1311. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/IAI.00083-16>.
- Pienaar, E.; Matern, W. M.; Linderman, J. J.; Bader, J. S. y D. E. Kirschner (2016), “Multiscale Model of Mycobacterium Tuberculosis Infection Maps Metabolite & Gene Perturbations to Granuloma Sterilization Predictions”, *Infection & Immunity*, 84(5):1650–1669. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/IAI.01438-15>.
- Pieters, J. (2008), “Mycobacterium Tuberculosis & the Macrophage: Maintaining a Balance”, *Cell Host & Microbe*, 3(6):399–407. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2008.05.006>.
- Ramsugit, S.; Pillay, B. y M. Pillay (2016), “Evaluation of the Role of Mycobacterium Tuberculosis Pili (MTP) as an Adhesin, Invasin, & Cytokine Inducer of Epithelial Cells”, *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 20(2):160–165. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2015.11.002>.
- Randall, P. J.; Hsu, N. J.; Quesniaux, V.; Ryffel, B. y M. Jacobs (2015), “Mycobacterium Tuberculosis Infection of the ‘Non-classical Immune Cell’”, *Immunology & Cell Biology*, 93(9):789–795. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/icb.2015.43>.
- Reddington, K.; Zumla, A.; Bates, M.; Soolingen, D. van; Niemann, S.; Barry, T. y J. O’Grady (2012), “SeekTB, a Two-stage Multiplex Real-time-PCR-based Method for Differentiation of the Mycobacterium Tuberculosis Complex”, *Journal of Clinical Microbiology*, 50(7):2203–2206. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/JCM.00718-12>.
- Rhoades, E.; Hsu, F. F.; Torrelles, J. B.; Turk, J.; Chatterjee, D. y D. G. Russell (2003), “Identification & Macrophage-activating Activity of Glycolipids released from Intracellular Mycobacterium Bovis BCG”, *Molecular Microbiology*, 48(4):875–888. Disponible en: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.2003.03473.x>.
- Rittershaus, E. S. C.; Baek, S. H. y C. M. Sassetti (2013), “The Normalcy of Dormancy: Common Themes in Microbial Quiescence”, *Cell Host & Microbe*, 13(6):643–651. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2013.05.012>.
- Roberts, L. L. y C. M. Robinson (2014), “Mycobacterium Tuberculosis Infection of Human Dendritic Cells decreases Integrin Expression, Adhesion & Migration to Chemokines”, *Immunology*, 141(1):39–51. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/imm.12164>.

- Salud, S. de (2013), *Norma Oficial Mexicana NOM-006-SSA2-2013, para la prevención y control de la tuberculosis*, p. 23. Disponible en: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.173.5.3456>.
- Secretaría de Salud (2013), *Programa de acción específico: Prevención y control de la tuberculosis 2013-2018. Programa de acción específico. Programa sectorial de salud*. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10980-012-9704-9>.
- SINAVE, DGE y salud (2018), *Plataforma Unica de Información/SUIVE/ss.2017.SINAVE/DGE/SALUD*. Disponible en: <https://10.1017/CB09781197415324,994>.
- Supply, P.; Allix, C.; Lesjean, S.; Cardoso-Oelemann, M.; Ru, S.; Willery, E. y D. van Soolingen (2006), “Proposal for Standardization of Optimized Mycobacterial Interspersed Repetitive Unit – Variable-Number Tandem repeat Typing of Mycobacterium Tuberculosis”, *44(12):4498–4510*. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/JCM.01392-06>.
- Supply, P.; Mazars, E.; Lesjean, S.; Vincent, V.; Gicquel, B. y C. Locht (2000), “Variable Human Minisatellite-like Regions in the Mycobacterium Tuberculosis Genome”, *Molecular Microbiology*, *36(3):762–771*. Disponible en: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.2000.01905.x>.
- Sypabekova, M.; Bekmurzayeva, A.; Wang, R.; Li, Y.; Nogues, C. y D. Kanaeva (2017), “Selection, Characterization, & Application of DNA Aptamers for Detection of Mycobacterium Tuberculosis Secreted Protein MTP64”, *Tuberculosis*, *104:70–78*. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.tube.2017.03.004>.
- Theron, G.; Peter, J.; Richardson, M.; Warren, R.; Dheda, K. y K. R. Steingart (2016), “GenoType® MTBDRsl Assay for Resistance to Second-line Antituberculosis Drugs”, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *9(CD010705)*. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010705.pub3>.
- Toossi, Z.; Wu, M.; Rojas, R.; Kalsdorf, B.; Aung, H.; Hirsch, C. S. y R. F. Silver (2012), “Induction of Serine Protease Inhibitor 9 by Mycobacterium Tuberculosis inhibits Apoptosis & promotes Survival of Infected Macrophages”, *Journal of Infectious Diseases*, *205(1):144–151*. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/infdis/jir697>.
- Wolf, A. J.; Desvignes, L.; Linas, B.; Banaiee, N.; Tamura, T.; Takatsu, K. y J. D. Ernst (2008), “Initiation of the Adaptive Immune Response to Mycobacterium Tuberculosis depends on Antigen Production in the Local Lymph Node, not the Lungs”, *The Journal of Experimental Medicine*, *205(1):105–115*. Disponible en: <https://doi.org/10.1084/jem.20071367>.

## CAPÍTULO VIII

### ENFERMEDAD DIARREICA AGUDA

LUIS MIGUEL CANSECO ÁVILA<sup>1</sup>  
ELEAZAR SERRANO GUZMÁN<sup>1</sup>  
ALEXANDER LÓPEZ ROBLERO<sup>1</sup>

#### RESUMEN

La diarrea aguda es una causa importante de morbilidad y mortalidad en países en desarrollo. Exige tratamiento antimicrobiano solo en situaciones puntuales, y el uso adecuado de estos depende del conocimiento previo de la epidemiología local. La diarrea es una alteración del movimiento intestinal normal, caracterizada por un aumento del contenido de agua, del volumen o de la frecuencia de las deposiciones. La diarrea se produce como resultado de un trastorno en el transporte de solutos a través de la pared intestinal; el movimiento del agua a través de las membranas intestinales es pasivo y está determinado por los flujos activos y pasivos de los solutos, principalmente por el sodio, el cloro y la glucosa. Se clasifica de acuerdo con el tiempo de evolución y las características macroscópicas de las deposiciones; es válido indicar un tratamiento sintomático con antidiarreicos, junto con el tratamiento causal para mejorar las condiciones clínicas del paciente.

---

1 Facultad de Ciencias Químicas, Campus IV, Universidad Autónoma de Chiapas.

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades diarreicas constituyen la segunda causa de fallecimientos en niños menores de 5 años, y ocasionan 525,000 mil muertes anualmente. En el pasado, la deshidratación grave y la pérdida de líquidos eran las principales causas de muerte por diarrea. En la actualidad es probable que otras causas, como las infecciones bacterianas septicémicas, sean responsables de una proporción cada vez mayor de muertes relacionadas con diarrea. Se define como diarrea la deposición que se realiza tres o más veces al día (o con una frecuencia mayor a la normal en la persona) de heces sueltas o líquidas. La deposición frecuente de heces formes (de consistencia sólida) no es diarrea, ni tampoco la de heces de consistencia suelta y pastosa por bebés amamantados. La diarrea suele ser un síntoma de una infección del tracto digestivo, que puede estar ocasionada por diversos organismos bacterianos, víricos y parásitos (WHO, 2018).

## DEFINICIÓN

Se define como diarrea la deposición, tres o más veces al día (o con una frecuencia mayor que la normal para la persona) de heces sueltas o líquidas. La deposición frecuente de heces formes (de consistencia sólida) no es diarrea, ni tampoco la deposición de heces de consistencia suelta y “pastosa” por bebés amamantados.

La diarrea suele ser un síntoma de una infección del tracto digestivo, que puede estar ocasionada por diversos organismos bacterianos, víricos y parásitos. La infección se transmite por alimentos o agua de consumo contaminados, o de una persona a otra como resultado de una higiene deficiente.

Las enfermedades diarreicas son la segunda mayor causa de muerte de niños menores de cinco años. Son enfermedades prevenibles y tratables (WHO, 2018)

## FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DIARREICA AGUADA (EDA)

La diarrea es una consecuencia de la disfunción en el transporte de agua y electrólitos en el intestino. Como resultado de esta alteración se produce un aumento de la frecuencia, la cantidad y el volumen de las heces, así como un cambio en su consistencia por el incremento de agua y electrólitos contenidos en ellas. Todo esto condiciona un riesgo, que son la deshidratación y los trastornos del equilibrio hidromineral (Fricker, 1993).

La mayoría de las condiciones que originan diarrea están relacionadas con alteraciones del líquido intestinal y del transporte de electrolitos. El aumento del contenido líquido de las heces puede producirse por disminución de su absorción o por incremento de su secreción en el intestino delgado o en el colon. La absorción puede verse disminuida como resultado de la incapacidad del intestino para reabsorber solutos osmóticamente activos, por ausencia de contacto entre la superficie absorbente intestinal y el contenido luminal, o por inhibición del transporte activo de electrolitos en la pared intestinal (Argente y E., 2013).

La secreción aumentada de líquido puede producirse por un mecanismo pasivo o activo. En el pasivo existe un aumento de la presión hidrostática hística que origina exudación paracelular hídrica. La secreción activa se debe generalmente al resultado de agentes que activan el AMP cíclico, de superficies aberrantes secretoras, o es consecuencia de una lesión de la mucosa secretora que origina un exudado inflamatorio (Argente y E. 2013).

Los enteropatógenos provocan una diarrea no inflamatoria por la producción de enterotoxinas de algunas bacterias, por destrucción de las células de las vellosidades por virus, por adherencia debida a parásitos y por adherencia o translocación por bacterias, mientras que la diarrea inflamatoria suele estar causada por bacterias que directamente invaden el intestino o producen citotoxinas, con la consiguiente entrada de líquidos, proteínas y células (hematíes, leucocitos) en la luz intestinal. Algunos enteropatógenos poseen más de una propiedad de virulencia. Algunos virus, como los rotavirus, seleccionan como objetivo las puntas de las microvellosidades de los enterocitos, y pueden penetrar a las

células por invasión directa o por endocitosis dependiente del calcio. Esto puede dar lugar a un acortamiento de la vellosidad y a la pérdida de la superficie absorptiva del enterocito (Kliegman *et al.*, 2010).

## EPIDEMIOLOGIA DE LAS EDA

Las EDA son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en niños en el mundo. Se estima que en 2015 causaron más de 1.3 millones de muertes en todo el mundo, lo cual las colocó como la cuarta causa de muerte en niños menores de cinco años. Es importante recalcar que la mayoría de las muertes infantiles por EDA se registraron en países de bajos y medianos ingresos, como México. De igual forma, las mayores tasas de incidencia de EDA se concentraron en las comunidades marginadas de los países con recursos limitados (por ejemplo, escasez de agua potable, saneamiento deficiente y mala calidad de atención médica). Países como Brasil presentan una alta tasa de incidencia y baja tasa de mortalidad; por el contrario, Haití presenta una alta tasa de mortalidad y baja tasa de incidencia. En México se presenta una tasa de mortalidad de 1 por cada 100,000 habitantes y una tasa de incidencia de 65 por cada 100,000 habitantes (DGB Diarrhoeal Diseases Collaborators, 2017). Asimismo, es importante considerar que, como usualmente las mayores tasas de crecimiento poblacional se concentran en países pobres, siempre la morbilidad y la mortalidad serán mayores en estas áreas. En países de altos ingresos, las enfermedades diarreicas rara vez son letales, pero sí son causa de un gran número de consultas de urgencia u hospitalizaciones que generan costos sustanciales de atención médica (Tucker *et al.*, 1998).



## CLASIFICACIÓN DE LAS EDA

Los cuadros de diarrea se clasifican de acuerdo con el tiempo de evolución y las características macroscópicas de las deposiciones (Casburn y Farthing, 2004).

De acuerdo con el criterio clínico-médico, las diarreas se clasifican teniendo en cuenta ciertas particularidades relacionadas con el tiempo (aguda o crónica, con un término de cuatro semanas) y las características de las deposiciones (acuosa, grasa, inflamatoria, etcétera). Teniendo en cuenta estos tipos, un clínico puede comprender mejor el mecanismo de la diarrea y decidir cuáles son el diagnóstico y el tratamiento más adecuados.

La duración de la diarrea es significativa, porque las formas agudas suelen ser causadas por algún agente infeccioso, intoxicación por suministros o alergia. Sin embargo, la diarrea aguda puede ser un síntoma de inicio de enfermedad orgánica o crónica. También son de importancia las características químicas y físicas de las heces. La diarrea puede ser un síntoma de algún problema en la reabsorción de agua, debido a un desequilibrio entre la secreción y la absorción de los electrolitos (diarrea secretora), o a la toma de sustancias que el intestino no ha podido absorber (diarrea osmótica).

### *Diarrea aguda*

Cuadro clínico con una duración de menos de catorce días, usualmente perdura de tres a siete días.

### *Diarrea persistente*

El cuadro clínico diarreico dura catorce o más días.

### *Diarrea crónica*

Es la que se presenta como resultado de un factor congénito o adquirido, no infeccioso. No se establece un tiempo de presentación, ya que estará presente mientras persista la causa que la desató.

### *Diarrea aguda infecciosa, según características macroscópicas de las deposiciones*

Es aquella que tiene una duración menor de catorce días. Se clasifica en diarrea acuosa y diarrea con sangre.

#### *Diarrea acuosa*

Puede ser secretora u osmótica, se caracteriza por heces líquidas sin sangre. En algunos países, las diarreas de esta forma se relacionan con *rotavirus*, *Salmonella sp*, *Escherichia coli enterotoxigénica*, *Aeromonas sp*, y *vibrios*, *Escherichia coli hemorrágica* (por ejemplo *E. Coli* O157:H7), y *Shigella sp*, en sus fases iniciales, puede producir este tipo de padecimiento (Riverón, 1999).

#### *Diarrea secretora*

Definida como un cuadro diarreico, es el resultado del movimiento de agua y electrolitos desde la mucosa intestinal hasta el lumen, cuyo volumen pasa los 10 ml/kg/día, y cuya osmolaridad es parecida al plasma. Es una diarrea acuosa abundante que produce deshidratación con afectación del equilibrio hidroelectrolítico y ácido-básico, y es causada principalmente por el *Vibrio cholerae* y la *Echerichia coli enterotoxigénica* (ECET); no obstante, otras bacterias, como la *Shigella. sp* y la *Yersinia enterocolítica* (Triviño *et al.*, 2013).

#### *Diarrea disenteriforme*

Se define por deposiciones con sangre seguida por moco o no. Esta forma de diarrea es frecuente en las infecciones por *Shigellas sp*, *Campylobacter jejuni* y *E. coli enteroinvasora* (ECEI). Esta clasificación permite el tratamiento clínico-epidemiológico adecuado del paciente, y también es de utilidad para el laboratorio, ya que permite anticipar los recursos (Casburn y Farthing, 2004).

*De causa infecciosa*

El aislamiento de patógenos en niños con diarrea se consigue entre el 50% y 84% de los episodios. El agente más frecuentemente aislado es el *Rotavirus* (más frecuente grupo A, serotipos G1 y G3). Otros microorganismos que se encuentran con cierta frecuencia son: *Escherichia coli enteropatógena* (ECEP), *Escherichia coli enterotoxigénica* (ECET), *Campylobacter jejuni*, *Shigella sp* (*S. sonnei* y *S. flexneri* dan cuenta de más del 86% de todos los aislamientos de *Shigella*), y *Salmonella sp*. En diarrea asociada a síndrome hemolítico urémico (SHU) se encuentra con frecuencia en la mayoría de los casos la *Escherichia coli enterotoxigénica* 0157:H7.

Los mecanismos de transmisión descritos para enteropatógenos fecales son: vía fecal-bucal (ciclo ano-mano-boca), a través de vómitos y secreciones nasofaríngeas por vía aérea. (Guía práctica OMS, 2012). Otra causa infecciosa clásica, poco frecuente en niños, pero que se cataloga como la principal causa de diarrea nosocomial en adultos, es aquella que se asocia a *Clostridium difficile*. Este es un bacilo grampositivo anaerobio que, aunque se considera un agente endógeno, puede presentar un carácter exógeno debido a su capacidad para producir esporas. Puede estar presente en el tracto digestivo de forma asintomática, ya que la clínica depende de la producción de exotoxinas A o B; así, la existencia de una IgG específica frente a toxina A por debajo de 3,000 unidades ELISA aumenta 50 veces el riesgo de padecer la enfermedad. Su espectro clínico va desde el paciente asintomático y la diarrea leve hasta la colitis pseudomembranosa. El principal factor de riesgo de la diarrea asociada a *C. difficile* es la administración de tratamientos antibióticos; existen otras causas, como tratamientos quimioterápicos, antiulcerosos (Diez-Delgado, 2013).

*De causa no infecciosa*

En estas se encuentran los cambios de osmolaridad o alteraciones en la microbiota intestinal, ocasionados por dieta y medicamentos. Algunos antibióticos pueden causar diarrea por mecanismo irritativo de la mucosa digestiva, ya que, al tener una pobre absorción, se mantienen

en la luz intestinal; entre ellos que se encuentran la eritromicina (actúa en el colon) y otros macrólidos en menor grado, amoxicilina con ácido clavulánico (actúa en el tracto digestivo proximal y distal) y ceftriaxona, que produce diarrea hasta en un 50% de los casos, debido a que altera la microbiota intestinal. La interrupción del antibiótico suele ser suficiente para confirmar el diagnóstico, además de ser la principal medida terapéutica. En pacientes hospitalizados la alimentación enteral puede causar diarrea, pues con frecuencia presentan íleo paralítico, lo que les impide tolerar soluciones enterales, en especial si son hiperosmolares o si se administran volúmenes elevados. La reducción de la osmolaridad de la solución enteral, la disminución del ritmo de administración o su suspensión temporal suelen ser medidas terapéuticas efectivas (Diez-Delgado 2013; Montejo, 2007).

## SEGÚN SÍNDROMES CLÍNICOS

Las manifestaciones clínicas permiten orientar hacia alguno de estos mecanismos, aunque a veces pueden coexistir varios. Diarreas secretoras: en los casos agudos suelen estar producidas por toxiinfecciones alimentarias o por determinadas bacterias productoras de toxinas que pueden actuar por acción citotónica activando la adenilciclasa, o por acción citotóxica, por destrucción celular. El daño se localiza en el intestino delgado, las deposiciones son líquidas, acuosas, con pérdida importante de agua y electrolitos, y es característica la persistencia de la diarrea a pesar del ayuno.

### *Diarreas invasivas o inflamatorias*

Se producen por penetración y destrucción de las células del epitelio intestinal, con inflamación y ulceración de la mucosa preferentemente a la altura del colon. La diarrea suele ser con moco y sangre, cierto grado de afectación sistémica con fiebre y alteración del estado general. Cuando se visualizan las heces en el microscopio se demuestra la existencia de leucocitos y hematíes (Suárez, 2009).

## ETIOLOGÍA

La causa más frecuente de diarrea aguda es la ingesta de agentes infecciosos a través de comidas o bebidas contaminadas. El contagio puede ser mediante la vía fecal-bucal. El agua, la leche, el pollo, los huevos o el pescado suelen ser fuentes principales de infección. Puede también darse mediante transmisión de persona a persona a causa del mal lavado de las manos. En ciertos casos la diarrea puede producirse por la administración de antibióticos que alteran la microflora intestinal y propician la producción de gérmenes que producen diarrea (Guyton y Hall, 2011).

En caso de que la diarrea se deba a un agente patógeno que produce gastroenteritis, esta infección en su mayoría se adquiere por vía fecal-bucal o por ingestión de alimentos o agua contaminada. La patogenia y la gravedad de la enfermedad bacteriana dependen de las características de los organismos, ya que pueden presentar toxinas preformadas (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*), toxinas o son invasivos y si se replican en el alimento. Los enteropatógenos pueden llevar a una respuesta inflamatoria o no inflamatoria en la mucosa intestinal (Kliegman *et al.*, 2010).

La mayoría de los patógenos bacterianos elaboran enterotoxinas; como ejemplo, la proteína NSP4 del rotavirus actúa como enterotoxina vírica. Las enterotoxinas bacterianas pueden activar selectivamente la transducción de señales intracelulares del enterocito y pueden afectar las redistribuciones citoesqueléticas, con posteriores alteraciones en los flujos de agua y electrolitos mediante los enterocitos. El aumento por regulación de estas vías da lugar a la inhibición del transporte acoplado al cloruro de sodio y a un aumento de la salida de cloruro, lo que da lugar, a su vez, a una secreción neta y pérdida de agua a la luz intestinal. El transporte acoplado de sodio a glucosa y aminoácidos no se ve afectado en gran medida. La vía del óxido nítrico puede estar también implicada, ya que la producción endógena de óxido nítrico es significativamente mayor en la diarrea infecciosa que en la no infecciosa (Kliegman *et al.*, 2010).

La *E. coli enterotoxigénica* (ETEC) coloniza y se adhiere a los enterocitos del intestino delgado por las fimbrias de su superficie (pili), e induce la hipersecreción de líquidos y electrolitos al intestino delgado por una de estas dos toxinas: la enterotoxina termolábil (LT) o la ente-

rotoxina termoestable. La LT es estructuralmente similar a la toxina de *Vibrio cholerae* y activa el adenilato ciclasa, da lugar a un aumento de guanosina monofosfato cíclico intracelular (GMPC) y produce diarrea secretora caracterizada por gran volumen de agua en cada deposición; en contraste, las especies de *Shigella spp.* causan gastroenteritis por una invasión superficial de la mucosa del colon, que invaden a través de las células M localizadas sobre las placas de Peyer. Después de la fagocitosis se produce un cúmulo de acontecimientos, incluida apoptosis de macrófagos, multiplicación y diseminación de bacterias en el interior de células adyacentes, liberación de mediadores inflamatorios (interleucina IL-1 e IL-8), trasmigración de neutrófilos a la luz del colon, necrosis y degranulación de neutrófilos, una mayor rotura de la barrera epitelial y destrucción de la mucosa (Kliegman *et al.*, 2010).

## DIAGNÓSTICO

En el diagnóstico de la EDA se utilizan los criterios dados por WHO-Geneva (WHO, 2005). En la historia clínica de esta enfermedad es esencial indagar estos elementos: persistencia de la enfermedad; tipologías de las deposiciones; periodicidad de evacuaciones durante las veinticuatro horas previas; presencia y frecuencia de vómitos; presencia de fiebre, irritabilidad, abatimiento, sed; capacidad o no de tomar alimentos y líquidos; tipo y espesor de las provisiones recibidas; normalidad o no de la diuresis, y otros. Algunas consideraciones epidemiológicas también son útiles, tales como: si el niño asiste al jardín infantil, si ha consumido vegetales o mariscos crudos o si ha realizado viajes. En la evaluación física se debe observar el estado general de la persona; el estado de conciencia y, especialmente, el grado de deshidratación y la presencia de manifestaciones que puedan impartir un carácter al cuadro (distensión abdominal marcada, edema, fiebre alta, etcétera). Es importante pesar al niño, puesto que así podrá objetivarse si sufrió o no una pérdida de peso durante la diarrea. Esta conjetura es factible solo si se conoce el peso previo, registrado unos pocos días antes.

En el diagnóstico de laboratorio convencional en pacientes con EDA se involucran numerosos ensayos, como cultivo bacteriano, microscopia, inmunofluorescencia, test de antígenos en la detección de protozoarios, microscopia electrónica, así como el diagnóstico molecular. La desventaja de los métodos de cultivo es el tiempo de entrega de los resultados, generalmente solo están disponibles después de cuatro o cinco días a partir de la toma de la muestra (Humphries y Linscott, 2015).

## ESTUDIOS DE LABORATORIO

### *Coproanálisis*

El examen coprológico directo consta de tres partes: examen macroscópico, químico y microscópico.

*Examen macroscópico:* se determina la consistencia de las heces fecales y se clasifican en líquidas, blandas o duras. El color anormal tiene significancia patológica. Se debe observar si existe moco, sangre, restos alimentarios o helmintos (Huaroto, 1985). En el análisis químico se determina el pH, cuyo nivel normal está alrededor de 6,5 neutras, o ligeramente alcalinas, pero la reacción depende de múltiples factores dietéticos y endógenos, por lo que sus variaciones tanto en la salud como en la enfermedad son irregulares y de escaso valor clínico. Las heces de los enfermos con dispepsia de fermentación presentan reacción ácida; es decir, los azúcares reductores que no se absorben, fermentan y generan ácido láctico, ácido acético, ácidos grasos de cadena corta; con ello el pH baja y las heces se acidifican a menos de 6.0; puede llegar incluso a valores de pH hasta de 4.5.

Por otro lado, la reacción es alcalina en las diarreas de putrefacción, también suele ser alcalina en evacuaciones de enfermos con insuficiencia gástrica (Huaroto, 1985; Velasco-Benítez, 2004); en la mayoría de los estados secretores, una cantidad sustancial de bicarbonato permanece en el agua fecal, lo cual mantiene el pH cercano a la neutralidad 7.0. Los pacientes que ingieren carbonato de calcio, óxido de magnesio o durante

la antibioticoterapia, pueden presentar heces ligeramente alcalinas (Díaz *et al.*, 2009).

### *Leucocitos fecales*

Los mecanismos de acción de los enteropatógenos involucrados son muy diversos, los virus y los enteropatógenos enterotoxigénicos suelen inducir una respuesta inflamatoria mínima; en las infecciones por bacterias enteroinvasivas, la respuesta inflamatoria intestinal que involucra activación y quimiotaxis de leucocitos polimorfonucleares suele ser más intensa y puede expresarse en la presencia de deposiciones con moco y sangre, además de abundantes leucocitos en las heces o la presencia de lactoferrina fecal (Carreazo, Ugarte y Huicho, 2011).

La presencia de leucocitos fecales es un índice de alteración de la integridad de la mucosa intestinal; se asocia a infecciones por enteropatógenos capaces de invadir la pared, y también a enfermedades primarias de la mucosa. Las cifras respecto del valor predictivo de la presencia de leucocitos fecales varían desde cerca de un 20% a más del 90%, dependiendo de las técnicas utilizadas y del tipo de patógenos predominantes en la población (Corral y Gutiérrez, 1987). Usualmente se observan infecciones causadas por *E. coli*, *Shigella* invasiva y especies de *Campylobacter*. El valor predictivo de ese test varía, así como el de sangre oculta en heces (Sellin, 2001).

El rendimiento diagnóstico de la prueba de leucocitos fecales, tomando en cuenta varios umbrales de positividad, está lejos de ser óptimo para su uso en la práctica clínica. Este bajo rendimiento significa que una prueba positiva no brinda la suficiente certidumbre como para confirmar confiablemente que se está frente a un enteropatógeno bacteriano invasivo que requiera tratamiento antibiótico, lo que lleva a utilizar exceso de antibióticos. Un resultado falso negativo no permite descartar la presencia de enteropatógenos bacterianos, y evita el uso de antibióticos en el paciente que los requiera (Yurhino, 2011).



### *Coloración de Gram*

Puede ayudar a diferenciar diarrea infecciosa y no infecciosa. Bacterias Gram negativas en forma de gaviota sugieren altamente campylobacteriosis (Randy, 2013).

### *Coprocultivo*

No se debe realizar de rutina; está usualmente reservado para casos de diarrea con sangre, pacientes gravemente deshidratados, diarrea crónica o en inmunocomprometidos, que presenten signos de septicemia, cuando la infección intestinal debe ser excluida para verificar otra causa, como la enfermedad inflamatoria intestinal, y en casos de epidemias.

Las razones por las cuales no se debería hacer rutinariamente son: un patógeno entérico es raramente identificado, los resultados estarán disponibles de dos a tres días después, cuando los síntomas generalmente han mejorado y muchas de las decisiones terapéuticas han sido tomadas, los costos y la presencia de portadores sanos de patógenos entéricos, lo que complica la interpretación de los resultados (Gutiérrez *et al.*, 2009; Rabdy, 2013; Gudelline, 2009).

### *PCR en tiempo real*

Método basado en el ADN, de una elevada sensibilidad y especificidad en comparación con el estudio microscópico para la detección de parásitos (Nazeer *et al.*, 2013).

Este estudio se utiliza debido a que todos los organismos contienen secuencias de ácido nucleico que pueden ser usados en estudios de hibridación que ayudan a determinar cepas, especies y género. Pueden detectarse simultáneamente varios parásitos, dependiendo de la especificidad del ácido nucleico utilizado; otra ventaja es que se puede identificar al agente causal sin importar el estado inmunológico del paciente, lo cual es una ventaja sobre las pruebas inmunológicas, que se ven alteradas cuando la inmunidad del paciente está afectada (Chávez Navarro, 2008).

### *Detección de antígenos*

Los coproantígenos son productos específicos de un parásito, bacterias y virus que se eliminan en las heces del paciente y son susceptibles de detección por técnicas inmunológicas. La inmunodetección de coproantígenos se basa en el empleo de anticuerpos, monoclonales o policlonales, que reconocen específicamente los productos eliminados (secreción, superficie o somáticos) del agente que invade el intestino. Se han desarrollado métodos de coproantígenos para el diagnóstico tanto de protozoos como de helmintos.

La detección de coproantígenos presenta las siguientes ventajas:

- a. la mayoría de las pruebas muestran sensibilidad y especificidad excelentes
- b. no requiere personal experimentado para su desarrollo
- c. es un diagnóstico rápido, de fácil interpretación y que ayuda al análisis de gran número de muestras, de interés especial en casos de brotes
- d. habitualmente, su desaparición de las heces se relaciona con la eliminación del parásito mediante un tratamiento eficaz
- e. conduce a la diferenciación entre infecciones pasadas y recientes
- f. permite, en algunos casos, la distinción de especies isomórficas del mismo género, como *Entamoeba histolytica* (patógena) de *Entamoeba dispar* (no patógena)

Hay que indicar que el diagnóstico por coproantígenos presenta aspectos negativos, como el mayor costo de los reactivos, la obligación de emplear heces recientes o congeladas en la mayoría de los ensayos comercializados y, en ocasiones, la necesidad de examinar más de una muestra para conseguir un resultado concluyente.

Los avances realizados en el diagnóstico de protozoos son variables, aunque significativos en el caso de las especies que presentan una mayor importancia por su patología o alta prevalencia, como son *Giardia intestinalis*, *Cryptosporidium* y *Entamoeba histolytica*; en el mercado se encuentran diferentes pruebas diagnósticas basadas en la detección de antígenos de estos patógenos.

Todas las especies de protozoarios citadas son susceptibles del desarrollo de pruebas de coproantígenos para su diagnóstico (Fuentes Corripio *et al.*, 2010)

## TRATAMIENTO

Una parte de los propósitos clínicos del tratamiento de la persona con enfermedad diarreica alcanza la evaluación del estado de hidratación, el estado de nutrición, la probable causa del cuadro diarreico y de las afecciones asociadas. Lo más importante es el tratamiento adecuado de la reposición de líquidos y electrolitos para prevenir y para tratar la deshidratación (Rodés y Trilla, 2002).

## REFERENCIAS

- Argente, H. A. y A. M. E. (2013), *Semiología médica - Enseñanza basada en el paciente*, Buenos Aires, Editorial Medica Panamericana.
- Carreazo, N. Y.; Ugarte, K. y L. Huicho (2011), “Fecal Leukocytes in Children with Acute Diarrhea: Time to reconsider the Clinical Usefulness of the Test?”, *Rev Gastroenterol Perú*, 31(3):216- 223.
- Casburn-Jones, A. C. (2004), “Management of Infectious Diarrhea”, *Gut*, 53(2):296–305. doi:10.1136/gut.2003.022103.
- Chávez Navarro, E. (2008), “Diagnóstico de protozoarios intestinales frecuentes en niños”, *Rev Soc Bol Ped*, 47(3):169-177.
- Corral, I. y B. Gutiérrez (1987), “Leucocitos fecales en el diagnóstico del SDA Juan”, *Pediatría*, 3(5):291-292.
- Díaz, J.; Madera, M.; Pérez, Y.; García, M.; León, K. y M. Torres (2009), “Generalidades. Segundo consenso sobre enfermedad diarreica aguda en pediatría”, *Arch Venez Pueric Pediatr*, 72(4):2-8.
- Díez-Delgado Rubio, J. (s/f), “Manejo de Diarreas”, en *Tratado de enfermería en cuidados críticos pediátricos y neonatales* [serial online: 1885-7124]. Disponible en: <http://www.eccpn.aiba-rra.org/temario/seccion6/capitulo115/capitulo115.htm>. Consultado: 23 de agosto de 2013.
- Fricker, J. (s/f), “Intestinal Absorption of Water & Electrolytes”, en *Putting an End to Diarrhoeal Diseases. Children in the tropics*, 1993, 204:6-12.

- Fuentes Corripio, I.; Gutiérrez Cisneros, M. J. y Teresa Gárate Ormaechea (2010), "Diagnóstico de las parasitosis intestinales mediante detección de coproantígenos", *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 28(1):33-39.
- Global Burden of Diarrhoeal Diseases Collaborators (2017), "Estimates of global, Regional, National Morbidity, Mortality, & Aetiologies of Diarrhoeal Diseases: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2015", *Lancet Infect Dis*, 17(9):909-948,
- Guía práctica de la Organización Mundial de Gastroenterología: Diarrea aguda en adultos y niños una perspectiva mundial (2012). Disponible en: <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/globalguidelines/acute-diarrhea/acute-diarrhea-spanish>.
- Gutiérrez Castellón, P.; Polanco Allué, I. y E. Salazar Lindo (2009), "Manejo de la gastroenteritis aguda en menores de 5 años: un enfoque basado en la evidencia", *An Pediatr (Barc)*, 71(1):1-19.
- Guyton, A. y J. Hall (2011), *Fisiología medica de Guyton*, 12ª ed., Elsevier.
- Huaroto, M. (1985), "Coprología funcional", *Rev gastroenterol Perú*, 5(3):143-138.
- Humphries, R. M. y A. J. Linscott (2015), "Laboratory Diagnosis of Bacterial Gastroenteritis", *Clin Microbiol Rev*, 28:3-31.
- Kliegman, R. M.; Jenson, H., Stanton, B. y R. E. Behrman (2010), *Nelson Tratado de Pediatría*, 18ª ed., Washington, Elsevier.
- Montejo González J. C. y B. Estébanez Montiel (2007), "Complicaciones gastrointestinales en el paciente crítico", *Nutr Hosp*, 22(2): 56-62.
- Nazeer, J. T.; El Sayed Khalifa, K.; Thien H. von; El-Sibaei, M. M.; Abdel-Hamid, M. Y.; Tawfik, R. A. *et al.* (2013), "Use of Multiplex Real-time PCR for Detection of Common Diarrhea causing Protozoan Parasites in Egypt", *Parasitol Res*, 112(2):595-601.
- NICE Clinical Guideline 84. Management of Acute Diarrhoea & Vomiting due to Gastroenteritis in Children under 5, Nacional Institute for Health & Clinical Excellence. April 2009
- Organización Mundial de la Salud (2017), *Enfermedades diarreicas*, Ginebra, WHO Media Centre.
- Randy P. (s/f), *Pediatric Gastroenteritis Workup*, monografía. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/964131-overview>.
- Riverón, R. (1999), "Fisiopatología de la diarrea aguda", *Rev Cubana Pediatría*, 71(2): 86-115.
- Rodés, Juan; Xavier Carné y Antoni Trilla (2002), *Manual de la terapéutica médica*, España, Elsevier, 329.

- Sellin, J. H. (2001), "The Pathophysiology of Diarrhea", *Clin Transplantation*, 15(4):2-10.
- Suárez Cortina, L. y B. Cano Gutiérrez (2009), "Manejo actual de la gastroenteritis aguda (GEA) con soluciones de rehidratación oral", *Nutr Clín Diet Hosp*, 29(2):6-14.
- Triviño, X.; Guiraldes, E. y N. Menchaca (2013), *Diarrhea aguda, abril*. Disponible en: [escuela.med.puc.cl/paginas/publicaciones/manualped/diarrheaag.htm](http://escuela.med.puc.cl/paginas/publicaciones/manualped/diarrheaag.htm).
- Tucker, A. W.; Haddix, A. C.; Bresee, J. S.; Holman, R. C.; Parashar, U. D. y R. I. Cost (1998), "Glass-effectiveness Analysis of a Rotavirus Immunization Program for the United States", *JAMA*, 279(17):1371-1376.
- Velasco-Benítez, C. A. (2004), "El examen de heces en diarrea infantil", *Gastrohnp*, 6(1):23-25.
- World Health Organization (2005), *Guidelines for the Control of Shigellosis, including Epidemics due to Shigelladysenteriae*, printed by the WHO Document Production Services, Geneva, Switzerland.
- (2018). Disponible en: <https://www.who.int/topics/diarrhoea/es/>.
- Yhurino Carreazo, N.; Ugarte K. y L. Huicho (2011), "Leucocitos fecales en niños con diarrea aguda: ¿momento de reconsiderar la utilidad clínica de la prueba?", *Rev Gastroenterol Perú*, 31(3):216-233.

*Algunas enfermedades infecciosas en México: Morbilidad y mortalidad*  
se terminó de imprimir en marzo de 2019  
en los talleres de Ediciones de la Noche

El tiraje fue de 500 ejemplares.

[www.edicionesdelanoche.com](http://www.edicionesdelanoche.com)