



# Enfermedades emergentes y reemergentes de origen viral transmitidas por el género *Aedes*

García-Yáñez Y,\* Pérez-Mendoza MT,\* Pérez-Ramírez M,\* Castillo-Sánchez JR,\*  
 García-González R\*

## Palabras clave:

Microbiota,  
 emergencia,  
 reemergencia,  
 zoonosis, vector,  
*Togavirus, Flavivirus,*  
*Alphavirus.*

## Key words:

*Microbiota,*  
*emergence,*  
*reemergence,*  
*zoonosis, vector,*  
*Togavirus, Flavivirus,*  
*Alphavirus.*

\* Coordinación  
 de Enseñanza.  
 Departamento de  
 Microbiología  
 y Parasitología,  
 Facultad de Medicina,  
 Universidad Nacional  
 Autónoma de México  
 (UNAM).

Correspondencia:  
 Rafael García  
 González  
 Departamento  
 de Microbiología  
 y Parasitología,  
 Facultad de  
 Medicina  
 UNAM.  
 Ciudad Universitaria  
 Núm. 3000, 04510,  
 CDMX, México.  
 E-mail: rafagargon@  
 hotmail.com

Recibido:  
 17/04/2018  
 Aceptado:  
 08/05/2018

## RESUMEN

La relación entre el humano y su ambiente permite el establecimiento no sólo de la microbiota, sino también, de microorganismos conocidos por su patogenicidad. Ello, ante una serie de factores propiciados a nivel mundial, favorece el surgimiento de infecciones emergentes o reemergentes que se convierten en un problema de salud pública global. En esta situación tenemos un grupo de virus pertenecientes a los togavirus, con los géneros *Flavivirus* y *Alphavirus* como agentes infecciosos, y a *Aedes aegypti* y otros miembros de este género o especies diferentes como vectores participantes en las zoonosis dengue, fiebre amarilla, chikungunya y zika. El siguiente trabajo es una revisión sobre estos agentes infecciosos, el vector, el problema clínico que ocasionan en el humano y la situación epidemiológica que se está presentando en América.

## ABSTRACT

*The relationship between humans and their environment allows the establishment not only of the microbiota, but also of microorganisms known for their pathogenicity. This gives rise to the emergence of an infectious process, which in the face of a series of factors fostered worldwide, favor the emergence or reemergence of infections that become a global public health problem. In this situation we have a group of viruses belonging to the togaviruses, with the genera Flavivirus and Alphavirus as infectious agents, and Aedes aegypti and other members of this genus or different species as vectors participants in the zoonoses dengue, yellow fever, chikungunya and zika. The following work is a review of these infectious agents, the vector, the problems they cause in humans and the epidemiological situation that is occurring in America.*

## INTRODUCCIÓN

### Aspectos generales de las enfermedades emergentes y reemergentes

Es ampliamente conocida la interrelación que existe entre el humano, su ambiente y múltiples organismos (virus, bacterias, protozoarios y otros) que se encuentran a su alrededor desde el momento del nacimiento y hasta su muerte.<sup>1,2</sup> Estos microorganismos habitan diferentes regiones anatómicas del individuo en un hábitat ecológico determinado, cuya composición es diversa y especializada, dependiente de la región donde se localicen.<sup>3,4</sup> Estos microorganismos (microbiota) conviven en contacto directo con el hombre y mantienen una relación simbiótica con beneficios bidireccionales.<sup>1</sup> Sin embargo, existe un grupo de microorganismos (conocidos por su capacidad patógena) cuya presencia es transitoria, con

un potencial genético que los capacita para producir alteraciones en el huésped en que se encuentren.<sup>5,6</sup> Entre estos están aquellos que ocasionan enfermedades nuevas, por lo general graves, de amplia difusión, de aparición brusca, repentina, causadas por un agente infeccioso recientemente identificado, desconocido con anterioridad, capaz de causar problemas de salud pública a nivel local, regional o mundial, o por aumento en la virulencia del microorganismo que las produce —y por lo tanto, de la gravedad de la enfermedad en cuestión—. Por definición, estas enfermedades son conocidas como emergentes; como ejemplo de ellas tenemos al VIH-sida, influenza aviar (H5N1), ébola, legionelosis, etcétera.<sup>7-10</sup>

Por otro lado, están las enfermedades re-emergentes; es decir, aquellas ya conocidas y controladas con tratamiento eficaz, pero que vuelven a estar presentes en constante aumento, en un momento determinado.<sup>7-10</sup> Se

definen por la reaparición e incremento en el número de infecciones de una patología ya conocida, que por razón de los pocos casos registrados, había dejado de considerarse un problema de salud pública (dengue, fiebre amarilla, cólera, meningitis).<sup>7-12</sup>

En la actualidad se han descrito diferentes enfermedades emergentes. Se habla de 30-35 y se afirma la aparición de una nueva por año; algunas tienen graves consecuencias y otras se caracterizan por ser zoonosis, término aplicado a toda enfermedad transmitida al humano a través de un mamífero.<sup>13</sup> Sin embargo, se ha referido también a la zoonosis como aquella enfermedad que es transferida por medio de animales vertebrados o invertebrados.<sup>13,14</sup>

### **Etapas históricas de la transición de las enfermedades emergentes y reemergentes**<sup>7,8,10</sup>

Se habla de la relación entre los habitantes de diferentes regiones y el comercio que se establece entre ellos. Un ejemplo de esto se dio hace 2,500 años, coincidiendo con la época del Imperio Romano en Occidente y la dinastía Han en Oriente, al producirse importantes intercambios comerciales, lo que permitió el establecimiento de la primera onda distributiva de microorganismos patógenos productores de enfermedades infecciosas.<sup>7-10</sup>

En los siglos XIV y XV se dio la segunda gran difusión, que coincidió con los grandes descubrimientos y la presencia de la peste bubónica en Europa, la viruela, que fue llevada de Europa a América y que, ante la presencia de poblaciones inmunológicamente vulnerables, produjo la eliminación de éstas.<sup>10</sup>

La tercera gran onda concurre con el tiempo que nos ha tocado vivir. Coincide con un cuarto hito histórico en el que, a la vez que se produce una disminución de la tasa de mortalidad, surgen problemas nuevos denominados «enfermedades emergentes». En esta época se comparte la información, y ésta es una forma no sólo de conocer, sino también de prevenir y curar este tipo de procesos.<sup>10</sup>

### **Factores que intervienen en el desarrollo de las enfermedades emergentes y reemergentes**<sup>7,8,11,15</sup>

- 1) Crecimiento demográfico indiscriminado.
- 2) Movilización poblacional; turismo, conflictos locales y guerras, que favorecen la existencia de refugiados que se desplazan y viven en condiciones precarias en campos de concentración.
- 3) El incremento del comercio de alimentos a nivel internacional, distribución masiva y prácticas anti-higiénicas

- en su preparación, que amplifican el desarrollo y propagación de infecciones de origen alimentario, lo que constituye uno de los problemas de salud pública más extendidos en el mundo contemporáneo.
- 4) Modificaciones químicas en el medio ambiente (aire, suelo, alimentos y agua).
  - 5) Los cambios climáticos y térmicos también pueden favorecer la propagación de enfermedades por el calentamiento del planeta, la sequía, que contribuyen a la difusión de enfermedades a partir de zonas restringidas donde estaban acantonadas.
  - 6) Los cambios en el medio ambiente debidos a actividades humanas tienen una incidencia directa en la composición y dimensión de las poblaciones de insectos vectores y animales que sirven como reservorio de microorganismos que pueden infectar al hombre, propiciando el desarrollo de zoonosis.
  - 7) Las nuevas tecnologías y procedimientos pueden causar epidemias.
  - 8) El aumento de la expectativa de vida.
  - 9) El incremento de la resistencia bacteriana.
  - 10) La desorganización de los servicios de salud pública se esgrime como causa de reemergencia de enfermedades endémicas como la tuberculosis y malaria, entre otras.

El equilibrio que se establece entre el vector, el microorganismo infectante y el humano es necesario para que no existan emergencia y reemergencia de diferentes cuadros clínicos. Por ello, el conocimiento de cada uno de los participantes es de gran importancia.<sup>16</sup>

### **Vector**

*Aedes aegypti* es un culícido pequeño, de color oscuro, con marcas blancas y patas listadas. Según los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos, el mosquito *A. aegypti* es responsable de transmitir el virus del Zika, dengue, chikungunya (CHIKV, del inglés *chikungunya virus*) y fiebre amarilla en ciertas partes del mundo.

Puede reconocerse por sus distintivas marcas blancas, aunque sus diferencias en apariencia con respecto a otros mosquitos pueden ser ligeras. Es originario de África y hoy se halla en regiones tropicales y subtropicales a través del mundo. En América, se presenta desde los estados del sur de los EUA hasta el norte de Argentina. Comparte hábitat con *Aedes albopictus*, que lo está desplazando en algunas zonas.

*A. aegypti* tiene dos etapas bien diferenciadas en su ciclo de vida: fase acuática, con tres formas evolutivas diferentes (huevo, larva y pupa), y fase aérea o

adulto. La fase acuática dura aproximadamente siete días, con rangos de tres y doce días, dependiendo de la temperatura.

Los huevos soportan la desecación hasta un año; por eso es frecuente encontrar grandes cantidades de larvas en las temporadas de lluvias en diversos recipientes. El periodo de larvas comprende cuatro etapas evolutivas. El tiempo para pasar de una etapa a otra es de alrededor de 48 horas. El estado de pupa corresponde a la última etapa de maduración de la fase acuática. De ahí emerge (del agua) el mosquito, que corresponde a la fase aérea. Una vez que los mosquitos hembras han surgido, buscan a los machos para copular y luego se alimentan con sangre para facilitar la maduración de los huevos. Realizan una postura cada tres días, y después de cada postura necesitan alimentarse con sangre.

La supervivencia de los adultos tiene un promedio de cuatro a ocho semanas, aunque puede variar por circunstancias climatológicas; la hembra sobrevive más tiempo que el macho y es más resistente a las variaciones de temperatura y humedad ambiental. La supervivencia de los mosquitos depende de la capacidad para alimentarse, reproducirse, protegerse y dispersarse. Generalmente, el apareamiento se realiza cuando la hembra busca alimentarse; se ha observado que el ruido que emite al volar es un mecanismo por el cual el macho es atraído, así como con algunas sustancias que liberan los moscos. Una vez copulada e inseminada la hembra, el esperma que lleva es suficiente para fecundar todos los huevecillos que produce durante su existencia, por lo que no acepta otra inseminación adicional.

Las hembras de estos vectores son hematófagas; es decir, se alimentan sobre todo de sangre, y es en ese momento cuando transmiten los virus causantes de las enfermedades. Los machos se alimentan de néctares de plantas que se encuentran a su alrededor; con frecuencia están cercanos a las fuentes de alimentación de las hembras para realizar el apareamiento. Están predominantemente asociados al hábitat humano.

El horario de actividad de picadura de los mosquitos es en horas de baja intensidad de la luz solar; en general, se inicia al amanecer (06:00 a 08:00 horas) o antes del anochecer (17:00 a 19:00 horas). Las curvas de actividad alimenticia muestran que hay dos periodos de mayor actividad, más durante el alba que por las noches. Sin embargo, la alimentación puede estar condicionada a la posibilidad de obtener sangre de los habitantes de las casas, pudiendo modificar su actividad y picar aun en horas de la noche y del día.

*A. aegypti* sobrevive un promedio de 15 y 30 días en condiciones naturales, su ciclo para poner huevos es de

aproximadamente cada tres días. Su alimentación puede hacerla en cualquier momento, de acuerdo a la disponibilidad de quien se alimenta (puede picar varias veces a las personas de una casa). Las proteínas contenidas en la sangre le son indispensables para la maduración de los huevos. La variación de temperatura y humedad, así como la latitud, pueden modificar estos rangos del ciclo de vida de las cepas de mosquitos. Estas condicionantes también influyen en su reposo; suele encontrarse cerca de las habitaciones humanas o en el peridomicilio, posado en lugares oscuros y protegidos, cortinas, bajo de los muebles, en áreas con vegetación abundante (macetas, jardines interiores).

Durante la época de lluvias, las densidades se incrementan como consecuencia de la disponibilidad de un número mayor de criaderos. Un problema que propicia la reproducción de este vector es el almacenamiento de agua, sea por circunstancias culturales, por deficiencias en la red del suministro de agua o porque se carece de ésta, lo que favorece el incremento de las densidades de mosquitos *Aedes* y el desarrollo de epidemias de dengue, aun cuando el factor de la lluvia no esté presente. *A. aegypti* no viaja muy lejos durante su vida, tal vez unos 400 metros o menos.

Otros factores, como el color de la ropa y el olor de la piel (como el sudor), también pueden influir en el comportamiento de picadura. La ropa de color claro es menos atractiva para los mosquitos.

Entre las enfermedades emergentes y reemergentes de tipo zoonótico (transmitidas por el género *Aedes*) de etiología viral (*Flavivirus*) se encuentran el dengue, fiebre amarilla, zika y chikungunya, esta última, miembro de la familia *Togaviridae*.

### Agentes infecciosos

Características del virus: Los *Flavivirus* pertenecen a la familia *Flaviviridae*, género *Flavivirus*. Es un virus de ARN monocatenario, de polaridad positiva, formado por 10,700 nucleótidos; sus extremos 5' y 3' se encuentran flanqueados por pequeños segmentos de nucleótidos no codificantes. El ARN de flavivirus codifica para proteínas estructurales; C (de 100 aminoácidos), premembrana (preM) precursora de la proteína M (de 75 aminoácidos) y E (de 495 aminoácidos) en su extremo 5', y para siete proteínas (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B y NS5) involucradas en replicación, ensamblaje del virus y antagonizar la respuesta inmune innata en su extremo 3'.<sup>17</sup> *Flavivirus* presenta nucleocápside de simetría icosaédrica y centro electrodenso, rodeado por una bicapa lipídica proveniente de la célula hospedadora (envoltura), ca-

racterística que lo hace vulnerable al medio ambiente externo, desecación, detergentes, etcétera. Posee una serie de proyecciones de 5-10 nm y su tamaño tiene un rango de 40-60 nm de diámetro.<sup>18</sup>

*Flavivirus* es considerado uno de los virus más patógenos transmitido por mosquitos (*A. aegypti* y *A. albopictus*), causa de dengue y fiebre amarilla. *S. Culex* spp. y *C. tritaeniothynchus sumnariosus* se les relaciona con la transmisión del flavivirus productor de la fiebre de Zika, infección considerada una zoonosis.

**Togavirus.** Entre los miembros de la familia *Togaviridae* está el género *Alphavirus*, causa de la fiebre chikungunya. Se caracteriza, en semejanza con flavivirus, por tener ácido ribonucleico monocatenario, de polaridad positiva, simetría icosaédrica y presencia de envoltura, con glicoproteínas (dos a tres) que se unen para constituir una punta o extremo. A diferencia de los flavivirus, los alfavirus expresan a partir del extremo 5' los genes de proteínas no estructurales, y las proteínas estructurales se traducen a partir de un ARNm más pequeño de un transcrito tardío cercano al extremo 3'.<sup>19</sup> Es transmitido por *A. aegypti* y *A. albopictus*, y es causa de otra zoonosis, considerada enfermedad reemergente.

## Dengue

El agente causal es un *Flavivirus* transmitido por *A. aegypti* (vector primario) y *A. albopictus* (vector secundario), este último con capacidad para sobrevivir en temperaturas frías.<sup>20</sup> Comparte características con los productores de fiebre amarilla y chikungunya. Posee ARN de polaridad positiva formado con 10,700 nucleótidos. El virus del dengue (*dengue virus*, DENV) pertenece al serocomplejo constituido por cuatro serotipos: DENV1 al DENV4. Todos son causa de dengue, y entre los más frecuentes están DENV1 y DENV2.<sup>17</sup> Cada serotipo propicia inmunidad de por vida, en tanto que la inmunidad cruzada con los otros serotipos es parcial y temporal; en infecciones posteriores con los otros serotipos se observa un aumento del riesgo de ocasionar dengue grave.<sup>20</sup>

**Fuentes de contagio:** Mosquitos infectados por *Flavivirus* a través de la picadura, localizados en las glándulas salivales (órganos reservorios) del artrópodo, que infectan al hospedero al liberar al virus por la saliva.

Es a través de la proteína E que se realiza la unión virus-célula. Ésta presenta tres dominios I, II y III, de los cuales el II y III están involucrados en la unión del virus con el receptor celular. El dominio III se une al receptor para laminina LAMR1 (*laminin receptor*), a ICAM-3 (*intercellular adhesión moleculas 3*) o proteoglicanos (heparán sulfato), favoreciendo la endocitosis del virus

dependiente de clatras.<sup>17</sup> La maduración de la vesícula endocítica se asocia con la acidificación de su contenido por medio de la fusión con el lisosoma, que genera cambio conformacional del dominio II de la proteína E, lo que facilita la liberación de la nucleocápside y del ARN al citoplasma,<sup>17</sup> donde a través del ARN de polaridad positiva (que actúa como ARNm) produce una poliproteína que es clivada en proteínas para producir viriones y componentes de la replicación. A su vez, la replicación del virus comienza con la síntesis de cadenas complementarias de polaridad negativa, las que son utilizadas como moldes para la producción adicional del ARN genómico. Las cadenas positivas pueden ser empleadas para la translación de los péptidos estructurales y no estructurales o la síntesis del ARN de cadena negativa para formar nuevos viriones. La maduración del virión ocurre en su paso por el retículo endoplásmico rugoso y su salida se realiza por exocitosis.

El virus, al infectar al vector, se replica en el intestino del artrópodo, diseminándose a otros órganos, en particular a las glándulas salivales; el mosquito es capaz de transmitir al virus por medio de la picadura de la hembra.

*Flavivirus* está adaptado para desarrollarse en insectos, garrapatas y en células de vertebrados.<sup>21</sup> El efecto citopático genera cambios en diferentes líneas celulares, que se manifiestan por aumento de la refractibilidad de las células, redondeo de éstas o formación de conglomerados, similares a sincicios. Por microscopía electrónica se observa vacuolización del citoplasma y desplazamiento del núcleo.<sup>21,22</sup>

**Respuesta inmune como causa de daño:** Cada serotipo propicia inmunidad de por vida, en tanto que la inmunidad cruzada con los otros serotipos es parcial y temporal; en las infecciones posteriores con otros serotipos se observa aumento del riesgo de ocasionar dengue grave.<sup>20,23,24</sup>

**En dengue hemorrágico y dengue con choque tóxico (DHF/DSS),** fue referida inicialmente la existencia de una asociación entre la infección de DHF/DSS con el tipo serológico DEN-2. Más tarde, DEN-3 fue el serotipo recuperado en pacientes de México, Puerto Rico y el Salvador, y con frecuencia es mencionado DEN-4, aislado de pacientes con DHF y DSS.<sup>20</sup>

**Epidemiología:** A nivel internacional, se habla del dengue como un padecimiento endémico en África, América, el sureste asiático, y el Pacífico Occidental.<sup>20,25</sup> En América, el dengue clásico, así como su forma hemorrágica, han sido reportados desde 1981 en México, el Caribe, Brasil, Colombia y Venezuela.<sup>20</sup>

En un periodo de diez años, de 2007 a 2017, se reportaron en México las cifras más altas en el año 2009, con

238,389 casos (22,702 sospechosos, 11,374 con dengue grave y 96 muertes). En tanto que en el mismo periodo (2007-2017), en América, el total de casos sospechosos fue de 2,346,986; para la variedad de dengue grave (catalogada como enfermedad emergente por la OMS), la cifra fue de 37,892 casos, y la de muertos correspondió a 1,403 casos en 2013. Para ese mismo periodo, en México, las cifras fueron de 212,831 para casos sospechosos, 18,667 con dengue grave, y el número de muertos fue de 192 (PLISA).<sup>26</sup> A nivel internacional, esta forma grave del dengue se incrementó a 50 millones casos de infecciones anuales desde 2008.

**Patogénesis:** El dengue hemorrágico se caracteriza por la presencia de sangrado en piel y mucosas. En el caso de hemorragias gastrointestinales, éstas pueden ser severas.<sup>27</sup>

Se observan dos cambios importantes en pacientes con DHF/DSS: aumento en la permeabilidad vascular con pérdida de plasma, lo que propicia hemoconcentración, disminución de la presión sanguínea y pulso, que lleva al estado de choque; el otro cambio es un desorden en la homeostasis por las alteraciones vasculares, trombocitopenia y coagulación intravascular, con depleción de C3 y C5, así como cuenta de plaquetas mayor a 100,000/mm<sup>3</sup>, que pueden estar involucradas en alargamiento del tiempo de sangrado, mecanismo que puede contribuir al desarrollo del DHF/DSS.

En infecciones secundarias con un serotipo diferente al que causa la infección primaria, los anticuerpos de reacción cruzada que no neutralizan al virus pueden aumentar el número de monocitos infectados, con formación de complejos (virus de dengue-anticuerpo). Esto, a su vez, puede resultar en la activación de reactivos con los linfocitos T citotóxicos CD4 y CD8. La liberación rápida de citocinas causadas por la activación de las células T y lisis de los monocitos mediados por linfocitos citotóxicos puede provocar la fuga de plasma y hemorragia presentes en el DHF, mediada por la formación de C3a, C5a y otras citocinas que tienen efecto sobre la permeabilidad vascular.<sup>24</sup>

**Características clínicas:** La mayoría de las infecciones producidas por el virus del dengue son subclínicas, autolimitadas, pero en una respuesta inmune alterada ocasiona la forma grave del dengue hemorrágico. El dengue es una enfermedad de tipo gripal que afecta a bebés, niños pequeños y adultos; rara vez resulta mortal. Se debe sospechar que una persona padece dengue cuando cursa con fiebre elevada (40 °C) y se acompaña de dos de los siguientes síntomas: cefalea intensa, dolor retroocular, dolores musculares y articulares, náuseas, vómitos, agrandamiento de ganglios linfáticos o salpullido

y leucopenia. Los síntomas se presentan al cabo de un periodo de incubación de cuatro a diez días después de la picadura de un mosquito infectado, con una duración de dos a siete días.

El dengue grave (dengue hemorrágico) es una complicación potencialmente mortal que cursa con extravasación de plasma, acumulación de líquidos, dificultad respiratoria, hemorragias graves o falla orgánica. Los signos que advierten de esta complicación se presentan entre tres y siete días después de los primeros síntomas y se acompañan de un descenso en la temperatura corporal (menos de 38 °C), así como de dolor abdominal intenso, vómitos persistentes, respiración acelerada, hemorragia de encías, fatiga, inquietud y presencia de sangre en el vómito. Las siguientes 24 a 48 horas de la etapa crítica pueden ser letales, por lo que se requiere brindar atención médica para evitar complicaciones y disminuir el riesgo de muerte.<sup>20</sup> De acuerdo con la OMS, se describen cuatro grados o niveles (I-IV) de esta enfermedad, que van desde la presencia de fiebre, acompañada de síntomas inespecíficos, hasta la producción de choque profundo.<sup>25,27</sup>

El diagnóstico diferencial del dengue clásico y hemorrágico se realiza con enfermedades virales y bacterianas como mayaro, oropuche, encefalitis equina venezolana, chikungunya, infección por hantavirus, mononucleosis infecciosa, rubeola, sarampión, infección por parvovirus B19, influenza, así como con leptospirosis, rickettsiosis, fiebre tifoidea, etcétera.<sup>12,20,24,27</sup>

**Complicaciones:** Síndromes neurológicos (encefalitis aguda específica e inespecífica).

**Diagnóstico de laboratorio:** Este se realiza con la inoculación de muestras clínicas y aislamiento del virus en estadios tempranos del padecimiento en el mosquito adulto y en estadios larvarios, en cultivo de líneas celulares de mosquitos (C6/36 y AP-61) o de mamíferos; VERO (células epiteliales de riñón de mono verde africano) y LLC-MK2 (células epiteliales de tejido renal de *Macaca mulatta*), o puede ser inoculado en ratones recién nacidos.<sup>20,27</sup> Una vez cultivado el virus, es sometido a serotipificación con empleo de anticuerpos monoclonales.

La detección de antígenos en tejidos provenientes de hígado, pulmón y otros sitios se realiza con empleo de inmunofluorescencia, mieloperoxidas y avidina-biotina o detección de inmunoglobulinas IgM e IgG; se considera a la primera como la prueba de mayor utilidad, usándose la técnica de MAC-ELISA, inhibición de la hemaglutinación, neutralización, inmunoensayo, *dot-blot* y fijación del complemento.

Se ha utilizado como técnica de investigación la reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa reversa

(PCR-TR) o el empleo de iniciadores universales para dengue y su posterior identificación del serogrupo.

En la caracterización serológica, se menciona como una prueba de gran utilidad la determinación de inmunoglobulinas.

**Tratamiento:** No hay tratamiento para el dengue. En caso de dengue grave, la asistencia prestada por el servicio clínico y la evolución de la enfermedad puede salvar la vida y reducir la tasa de mortalidad de más de 20% a menos de 1%, siendo necesario conservar el volumen de líquidos corporales.

**Medidas preventivas:** Las medidas empleadas para la eliminación, control y prevención de la transmisión del virus del dengue son evitar y eliminar depósitos de agua, la aplicación de insecticidas a estos, así como cubrirlos, vaciarlos y limpiarlos. También, el empleo de mosquiteros, uso de ropa adecuada y de materiales tratados con insecticidas, mejorar la participación y movilización comunitaria.

**Vacunas:** Se ha autorizado la comercialización de una vacuna (CYD-TDV) indicada para personas de nueve a 45 años de edad residentes de zonas endémicas (OMS), la cual es una vacuna tetravalente de virus vivos. Su administración se realiza con tres dosis a intervalos de seis meses, aplicada al inicio, a los seis y a los doce meses.<sup>28</sup> Existen otras vacunas en fase de desarrollo clínico y está previsto realizar ensayos en fase III.

### Fiebre amarilla

Proceso infeccioso ocasionado por *Flavivirus*, transmitido por *A. aegypti*. Sin embargo, dependiendo del área geográfica será la especie de *Aedes* que sirva como vector. Los reservorios son primates no humanos, humanos, erizo y hámster dorado, tanto en África como en América del sur.

**Epidemiología:** La fiebre amarilla se presenta en áreas tropicales de África (Sub-Sahara), América Central y del Sur.<sup>20</sup> De acuerdo con los últimos reportes de la Organización Mundial de la Salud (OMS), existen 34 países africanos y 13 de América Central y del Sur en los que la fiebre amarilla es endémica. Según reportes de la *Pan American Health Organization* (PAHO), las cifras en América van en declive por los datos recabados del año 2000 al 2012 (figura 6). Se registraron alrededor de 200,000 casos, de los que 90% fueron de África, descartándose su posible existencia en Asia.<sup>20</sup>

**Patogénesis:** En la FA, el virus se mantiene en la naturaleza en diferentes primates no humanos infectados por miembros del género *Aedes* (América) o *Haemagogus* (África) portadores del *Flavivirus* (FA selvática), realizándose la transmisión mono-mono, considerados reservorios primarios (ciclo selvático). Al penetrar el humano en

ambientes diferentes al suyo, adquiere al *Flavivirus*, lo que propicia la aparición del ciclo urbano y los convierte en reservorios secundarios.

La penetración de *Flavivirus* se realiza en el sistema fagocítico mononuclear, alcanzando diferentes órganos, de los cuales el hígado, riñón y corazón son los más afectados.

**Manifestaciones clínicas:** La fiebre amarilla tiene un periodo de incubación de tres a seis días. En su mayoría, este padecimiento cursa en forma asintomática o con sintomatología leve e inespecífica. Una proporción pequeña de pacientes infectados evoluciona hacia un cuadro con choque hemorrágico clásico, con tasa alta de mortalidad. El cuadro clínico incluye tres estadios: infección, remisión e intoxicación.<sup>28-30</sup>

En sujetos jóvenes hay presencia de fiebre acompañada de escalofríos, cefalea, mialgias y náuseas, cuadro que suele remitir en un periodo de tres días. En los casos graves, el cuadro evoluciona a la insuficiencia hepática, coagulación intravascular y proteinuria, pudiendo llegar a hipotensión, choque y necrosis tubular aguda, arritmia, convulsiones y coma, con una letalidad de 50%. En la fase terminal, el paciente presenta hipotensión, agitación, estupor, coma y muerte después de siete a diez días de iniciado el cuadro.<sup>25,28</sup>

**Diagnóstico diferencial.** Este se realiza con cuadros clínicos acompañados de ictericia y manifestaciones hemorrágicas. La OPS reporta la necesidad de hacerlo con leptospirosis, malaria severa, hepatitis viral tipo B y D, así como con otras fiebres hemorrágicas.<sup>28,31</sup>

**Complicaciones.** La mayoría de los pacientes con fiebre amarilla no presentan complicaciones.<sup>25</sup> Sin embargo, aquellos que cursan con fase tóxica están propensos a sufrir complicaciones que incluyen insuficiencia hepática, renal y coma.<sup>20,25,29</sup> De 20 a 50% de ellos fallecen dos semanas después de iniciado el padecimiento. Pueden cursar con infecciones secundarias a nivel pulmonar, septicemia, coagulación intravascular diseminada y choque.<sup>20,25,29</sup>

**Diagnóstico de laboratorio.** Se realiza a través del aislamiento del virus, determinación de inmunoglobulinas M (IgM) antiviral de fiebre amarilla, seroconversión de inmunoglobulinas G (IgG) en sueros pareados, con el empleo de inhibición de hemaglutinación, neutralización y fijación de complemento. Estudio histopatológico: detección de antígeno viral por inmunohistoquímica, ELISA y reacción en cadena de la polimerasa (PCR).<sup>20,25,29</sup>

**Tratamiento.** No existe tratamiento específico; se recomiendan medidas de soporte con expansores de volumen y administración de plasma para control de la hepatopatía.<sup>28</sup>

**Preventivas.** Medidas tendientes a evitar las picaduras de los mosquitos infectados con el virus de la fiebre amarilla, aplicación de vacuna de virus vivos atenuados (cepa 17D). Se recomienda su administración a partir de los 12 meses de edad, aunque puede ser aplicada a los seis meses de edad en caso necesario, cada 10 años. En sujetos que viven en zonas enzoóticas, la revacunación de los residentes no es necesaria.<sup>20</sup>

### Virus de Zika

Su nombre proviene del bosque de Zika (Uganda), donde fue aislado por primera vez de macaco *Rhesus* en 1947; en 1952 se encontró en humanos y en 1964 se puso en evidencia su patogenicidad.

**Características del virus.** El virus de Zika (ZIKV) es un arbovirus (*arthropod-borne virus*) que pertenece a la familia *Flaviviridae*, género *Flavivirus*. Está clasificado dentro de los virus transmitidos por mosquitos. Los análisis filogenéticos evidencian la existencia de tres linajes ubicados en África Oriental, África Occidental y Asia.

Mide 40 nm de diámetro, con proyecciones de 5-10 nm, simetría icosaédrica y ARN monocatenario de polaridad positiva (ssRNA+), que codifica las proteínas estructurales en su extremo 5', y del lado opuesto codifica para otras siete proteínas implicadas en la replicación, ensamblaje y antagonizar la respuesta innata a la infección.<sup>18,25</sup>

**Epidemiología.** Se evidenció epidemiológicamente hace unos cuantos años, ante su distribución por la Polinesia Francesa, y en fechas recientes, por su incidencia en la población latinoamericana.

Desde 2007, cuando inició la emergencia de brotes significativos, hasta inicios de 2017, 76 países y territorios han notificado transmisión vectorial, 66 de ellos por primera vez en 2015.<sup>32</sup>

En México desde noviembre de 2015 a 2017 se han registrado 11,805 casos autóctonos confirmados, y de estos, se reportaron 3,579 en embarazadas. La mayor incidencia se ha dado en Guerrero, Chiapas, Veracruz y Oaxaca.<sup>33</sup>

**Áreas geográficas afectadas.** ZIKV sigue su propagación geográfica en zonas en las que están presentes los vectores competentes. Toda persona que no haya cursado con la enfermedad y viva en estas zonas es susceptible a contraer el ZIKV. En 63% de la población mundial cohabita con *A. aegypti*. Los brotes de infección por ZIKV han ocurrido en África, el sudeste de Asia y las islas del Pacífico; más recientemente, en América, donde se localiza la mayor concentración de personas infectadas. El incremento registrado se da por aumento de la población

vectorial. Esto coincide con las temporadas pluviales entre junio y septiembre, al igual que los casos de chikungunya y dengue.<sup>34</sup>

**Fuentes de contagio.** La picadura del mosquito es la principal forma de adquirir la infección. También se han dado contagios mediante contacto entre mucosas del aparato urinario y reproductor, así como heridas con fluidos contaminados. No se han registrado casos de transmisión del virus mediante gotas aéreas, ingesta de agua o alimentos, ni por contacto con objetos; tampoco a través de la lactancia materna.<sup>34</sup> Las relaciones sexuales sin protección con personas sintomáticas o asintomáticas. Las mujeres embarazadas se consideran de mayor riesgo si se contagian, con daño al producto. Cualquiera que viva o viaje a un área con riesgo de Zika (donde habite *A. aegypti*) y sin infección previa por el virus del Zika. Recepción de plasma o paquete globular en áreas de brotes. Una vez que una persona ha sido infectada, sintomática o no, es muy probable que se desarrolle inmunidad al virus.

**Patogenia e inmunidad.** Mediante determinantes antigénicos de la envoltura, se realiza su unión a receptores, expresados por numerosos tipos de células en distintas especies (vertebrados y artrópodos). Se puede extrapolar el conocimiento sobre los otros *Flavivirus* para explicar su ciclo y parte de la patogénesis.

En los mamíferos penetra las células por endocitosis, liberando la cápside y el genoma en el citoplasma. Como virus con ARN de polaridad positiva, se une al retículo endoplásmico rugoso (RER). Inicia su replicación formando las llamadas «fábricas víricas citoplásmicas del RER»; pasa a ser un ARN de doble cadena (dsARN), cuya porción antisentido (ARN negativo) sirve de molde para generar más ARNm. A partir del ARN de polaridad positiva, análogo al ARNm, realiza la traducción inmediata de una poliproteína que luego es escindida a proteínas más pequeñas con funciones enzimáticas y estructurales para constituir los nuevos viriones. Su envoltura la obtiene a partir de gemación del sistema RER y requiere pasar al aparato de Golgi para obtener glicoproteínas de envoltura. La liberación de los viriones es esencialmente por exocitosis.

La transmisión es por la picadura de *A. aegypti*. Cuando la hembra mosquito *A. aegypti* se alimenta de sangre, inyecta el virus en la piel de su huésped, seguido de la infección de células permisivas a través de receptores específicos. Se han documentado múltiples casos de transmisión por saliva, semen, sangre y leche materna. También cargas virales altas en orina y secreciones vaginales. Por ello las prácticas sexuales sin protección, las transfusiones no tratadas contra el virus y el compartir agujas constituyen otras vías de entrada.

Es muy probable que se genere una infección persistente de las glándulas salivares de los mosquitos tras alimentarse de un mamífero con infección activa.

El periodo de incubación es variable entre dos y 14 días si manifiesta cuadro clínico.

Mecanismos de daño: directo (replicación viral) e indirecto (respuesta inmune del hospedero).

La patogénesis del síndrome de Guillain-Barré (GBS) se da como una respuesta autoinmune contra epítomos en la mielina o el mismo axón, dañando la respuesta humoral y celular, tras reconocerlos como componentes extraños de otros agentes patógenos a los que estuvo expuesto el paciente, primariamente a microorganismos como *Campylobacter jejuni*. Aún no hay certeza si es mediante el mismo mecanismo y no se han descrito los componentes moleculares específicos que asocian al ZIKV con GBS.

### Fiebre por ZIKV o enfermedad aguda por ZIKV

Cuadro clínico. Se manifiesta en la mayoría de las personas como una fiebre leve (37.8-38.5 °C), transitoria, malestar general, conjuntivitis no purulenta, exantema maculopapular, rojizo, pruriginoso y artralgias leves a moderadas. Dura unos pocos días (de dos a siete). Aproximadamente solo 25-33% de las personas presentan síntomas. Puede acompañarse de mialgias, adinamia y dolor ocular. Se observa el mismo cuadro en pacientes embarazadas, pediátricos y postnatales.

### Cuadro clínico comparativo con dengue y Zika

El patrón clínico es bastante similar en estas entidades, también transmitidas por la picadura del *A. aegypti*, que tienen mayores comorbilidades y letalidad a corto plazo. Las principales diferencias yacen en que la enfermedad por ZIKV acompaña al exantema maculopapular pruriginoso, una frecuente conjuntivitis no purulenta bilateral y fiebre menos elevada o incluso febrícula; las artralgias y mialgias no son intensas y la cefalea puede ser soportable.

**Complicaciones.** No hay evidencia de letalidad ante el cuadro de fiebre aguda. Entre las inmunológicas, el síndrome de Guillain-Barré (GBS) es una polirradiculoneuropatía autoinmune; en general, provocada tras determinadas infecciones virales o bacterianas dos a ocho semanas antes. Clínicamente, se caracteriza por debilidad progresiva en sentido proximal, con evolución de pocas semanas, iniciada en las extremidades inferiores, acompañada de disfunción motora y parálisis. Es típico que haya reducción o ausencia de reflejos tendinosos profundos. Pueden desarrollarse trastornos de los nervios craneales. En un estudio de casos y con-

troles, se estimó el riesgo de GBS en 2.4/10,000 casos de infección por ZIKV.

Neurológicas: microcefalia (MC), referida a una circunferencia occipitofrontal menor a los parámetros establecidos, acompañada de discapacidad intelectual y física. Es la más prominente preocupación respecto a la infección congénita por ZIKV. El riesgo de infección congénita existe tanto en embarazadas sintomáticas como en asintomáticas. El mayor riesgo se tiene entre más temprana sea la transmisión vertical. No se ha observado ante la transmisión durante el tercer trimestre del embarazo. A la MC se agregan otras alteraciones del sistema nervioso central, además de restricción de crecimiento fetal, insuficiencia placentaria y alteraciones oculares.

Hay tropismo del virus hacia los macrófagos primarios específicos de placenta humana (células de Hofbauer). El neurotropismo se ha demostrado tanto *in vivo* como *in vitro*.

**Diagnóstico diferencial.** Las cuatro principales infecciones que diferenciar son: dengue, chikungunya, infección por parvovirus y rubeola. Se corroboran por serología. Otras infecciones son sarampión, leptospirosis, malaria, rickettsiosis e infección por *Streptococcus* beta hemolítico del grupo A.<sup>35,36</sup>

### Dengue, chikungunya y enfermedades exantemáticas

En el dengue, la fiebre es más elevada; las artralgias y cefalea, de intensidad severa; una adinamia más pronunciada; puede acompañarse de ictericia. Tras disminuir la fiebre, puede haber complicación por sangrado. No se asocia a conjuntivitis.

Chikungunya: Fiebre alta, artralgias muy intensas, sobre todo en extremidades y espalda, de carácter incapacitante. Tampoco hay conjuntivitis.<sup>37,38</sup>

Parvovirus: presenta artritis aguda y simétrica que afecta más a articulaciones pequeñas. No hay exantema.

Rubeola: fiebre leve y coriza. El exantema macular comienza en la cara y se extiende al tronco. Puede acompañarse de artritis y adenopatías. No se ha demostrado contraposición para la transmisión conjunta de zika, dengue y chikungunya en una misma picadura de *A. aegypti*.

**Diagnóstico de laboratorio.** No se recomienda en los pacientes residentes de una zona afectada, sólo cuando se requiera diferenciar infección por otros flavivirus o sea un caso de alto riesgo (embarazo); menos de la mitad de las infecciones por ZIKV se manifiestan clínicamente.

No ha sido diseñada una prueba costo-efectiva con resultados rápidos para usarse como tamiz en personas con antecedente epidemiológico.

Diagnóstico en mujeres embarazadas. Es distinto porque el virus puede persistir más tiempo y por las repercusiones fetales. Sin dejar de considerar los antecedentes clínicos y epidemiológicos tanto para las pacientes como sus parejas sexuales, se categorizan:

- Caso confirmado: mismas circunstancias mencionadas para los otros pacientes.
- Caso probable: resultados serológicos difíciles de interpretar, primariamente con antecedentes de vacunación/infección antigua por otros flavivirus.
- Caso presuntivo: serología positiva para IgM anti-ZIKV, con PRNT (*Dengue Plaque Reduction Neutralization Test*).

En el diagnóstico de infección congénita se recomiendan exploraciones ultrasonográficas en búsqueda de alteraciones congénitas por ZIKV en embarazadas con riesgo elevado de adquisición, y en casos confirmados y presuntivos. Sin embargo, requieren tiempo para manifestarse. Los recién nacidos vivos (RNV) que requieren estudios en las primeras 24 horas son:

- RNV con MC o hallazgo de otras anomalías descritas, cuyas madres tienen los antecedentes clínicos y/o epidemiológicos.
- RNV cuyas madres tienen estudios de laboratorio positivos/no-conclusivos.

### Serológico IgM (primeros días)

Serología: La detección de anticuerpos contra ZIKV es útil sólo hasta cinco días posteriores a los cinco días del inicio de los síntomas.

Una de las desventajas es la detección por inmunidad cruzada contra otros flavivirus, pero con el empleo de la prueba de placa de neutralización por reducción (PRNT) es obtenible un valor mayor en IgM anti-ZIKV que contra otros flavivirus, reflejando la infección reciente e interpretándose también como caso confirmado.

Las técnicas de biología molecular PCR-virológicas son útiles en el periodo de tres a siete días tras el inicio del cuadro clínico (periodo de ventana). La prueba más utilizada es la reacción de cadena de polimerasa con transcriptasa inversa en tiempo real (PCR-rRT) para detección de ARN de ZIKV en sangre o en orina, en que dura más tiempo. Diez semanas tras el cuadro clínico es lo más tarde que se han detectado ARN virales en sangre. Esto establece caso confirmado. Se ha hallado en semen, saliva y en moco del cérvix hasta incluso 188, 91 y 11 días, respectivamente.

Caso probable: IgM anti-ZIKV y antecedente epidemiológico, pero asintomático.

**Tratamiento.** Todavía no hay contramedidas medicinales (vacunas, terapias o fármacos preventivos) disponibles para la infección por el virus Zika y la enfermedad.

Para la fiebre por ZIKV el tratamiento es paliativo. El manejo del cuadro clínico en mujeres embarazadas es igual.

Se recomienda proporcionar medidas de sostén, atenuando las molestias que se presenten; una buena hidratación, alimentación y reposo, pues el curso normal es hacia la autorremisión en los pacientes inmunocompetentes.

**Prevención y control.** Las medidas más importantes están encaminadas a la reducción de la población vectorial y la prevención de las picaduras, más frecuentes al inicio de la mañana y al final de la tarde.

Es benéfico impedir la formación de agua estancada, evitando deposición de huevecillos del mosquito, vestir ropa alargada de colores claros, aplicar repelentes personales e instalación de mosquiteros.

Hasta el año de 2017 se encontraban aproximadamente 40 vacunas candidatas para combatir a ZIKV; de ellas, cinco estaban cercanas a la fase I de ensayo. Sin embargo, el desconocimiento de ZIKV ha hecho difícil la fabricación de una vacuna. Algunas de ellas están en fase experimental en animales.

### Virus de chikungunya

Fiebre de chikungunya, zoonosis de etiología viral, considerada un problema de salud pública que ha ocasionado diferentes brotes en diversas partes del planeta.<sup>38</sup> El agente causal es un arbovirus de la familia *Togaviridae*, género *Alphavirus*, que incluye al virus chikungunya, cuyas características ya fueron referidas.

**Epidemiología:** La fiebre de chikungunya se considera una enfermedad reemergente propiciada por una serie de factores ya referidos.<sup>7-10,39</sup>

El mayor número de casos se reportan en África y Asia, en donde se considera endémica. A finales de 2013 se detectaron dos casos autóctonos de fiebre chikungunya en América. Desde entonces se ha confirmado la transmisión local en diferentes regiones urbanas, suburbanas y rurales de América. Hasta abril de 2015 se habían registrado 1,379,788 casos sospechosos de chikungunya en las islas del Caribe, América Central, del Sur y del Norte (México y Estados Unidos). En el mismo periodo se han atribuido 191 muertes a esta enfermedad reemergente.

Datos reportados por la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/

OMS): Entre 2013 y 2014, en América, se menciona más de un millón de casos sospechosos de chikungunya, de los cuales 22,796 fueron confirmados, en tanto que en 2017 los casos sospechosos reportados fueron 61,613, los confirmados 123,087; 107 importados y 101 muertos. En México, entre 2013 y 2014 hubo 131 casos confirmados y 13 importados, en tanto que en 2017 los casos confirmados fueron 57. Cabe mencionar que en 2015 se dio el mayor número de casos confirmados (11,468).<sup>4</sup>

**Patogénesis:** En la fiebre de chikungunya (enfermedad autolimitada) existen dos vectores que pueden participar en el proceso infeccioso. El hombre es el único reservorio durante los periodos epidémicos, en tanto que entre los brotes interepidémicos existen reservorios diferentes al humano. Todo sujeto que nunca ha sido infectado por el virus de chikungunya es susceptible de adquirir la fiebre producida por este virus. Una vez que *A. aegypti* o *A. albopictus* portadores del virus se ponen en contacto con el vector, inoculando, se genera un proceso que consta de tres estadios: intradérmico, sanguíneo, y un tercero que produce daño en los órganos blanco.<sup>1,17,21</sup>

Durante el primer estadio, el mosquito, a través de la picadura, introduce los viriones a nivel intradérmico y estos pasan a los capilares subcutáneos. En estos, el virus es endocitado, dependiente de clatrina mediante un receptor conocido.<sup>38</sup> Ya en el endosoma se produce un cambio del pH, con lo que se favorece la fusión de la envoltura viral y el endosoma, con liberación de la nucleocápside, iniciándose la replicación, ensamblaje, maduración y liberación de las partículas virales en las células endoteliales de la dermis, en macrófagos y fibroblastos, primera ronda de replicación.<sup>22,38,39</sup> Este proceso tiene una duración de ocho a 16 horas tras la infección, observándose el efecto citopático inducido. Dicho proceso ha sido observado en líneas celulares (Vero y BEAS-2B, entre otras), en donde se ha concluido la elevada capacidad del virus del chikungunya en su efecto citopático e inducción de apoptosis celular. Posteriormente, el virus se disemina a nódulos linfáticos locales, donde se replica. De aquí el virus pasa a través del conducto torácico a la circulación sanguínea hasta alcanzar diversos órganos: hígado, músculos, articulaciones y cerebro. En el hígado se produce apoptosis y en los órganos linfoides, adenopatías. En los músculos y articulaciones, la replicación viral y la infiltración mononuclear provocan dolor y artritis. Ante esta situación, la respuesta innata constituye la primera barrera de defensa, con la producción de mediadores proinflamatorios, interferón alfa y beta (IFN- $\alpha$ , e INF- $\beta$ ) e interleucinas 4 y 10 (IL-4, IL-10) generadas por linfocitos T CD4+ y CD8+ que participan en la inmunidad

adaptativa.<sup>39,40</sup> Se observa una fuerte inhibición de la replicación viral. La infección inicial induce una respuesta de monocitos y monocitos/macrófagos infectados que migran al tejido sinovial y propician inflamación, que explicaría la persistencia de síntomas articulares a pesar de la corta duración de la viremia. Estas células infectadas son responsables de la diseminación a otros sitios, contribuyendo al desarrollo de manifestaciones mediadas por una respuesta inmune en exceso.<sup>1</sup>

Lo usual es que la enfermedad sea autolimitada, con una duración del cuadro clínico de siete y diez días. La recuperación se asocia con una respuesta inmune potente que puede conferir protección perenne, pero en algunos casos pueden persistir síntomas crónicos después de la eliminación viral de la sangre con la persistencia de un reservorio viral activo a nivel de las articulaciones.<sup>40</sup>

**Manifestaciones clínicas:** La fiebre de chikungunya es una enfermedad febril aguda, que tiene un periodo de incubación relativamente corto, de cuatro a ocho días, con un intervalo de dos y 12 días después de la picadura de los mosquitos *A. aegypti* o *A. albopictus*, considerados vectores del virus de la fiebre de chikungunya. Afecta a todos los grupos de edad, de ambos sexos, urbanos.<sup>40</sup>

La sintomatología puede pasar inadvertida o ser leve. Se caracteriza por fiebre (39 °C) de aparición súbita, con duración de tres a diez días, dolores articulares y tendones débiles, que pueden durar varias semanas o meses, con mialgias de mayor intensidad comparadas con las que se presentan en el dengue; afectan manos, pies, rodillas, espalda, e incapacitan al paciente. Se acompaña de cefalea, náuseas, vómito, conjuntivitis, astenia y erupción cutánea maculopapular (en porcentaje variable) altamente pruriginosa. A la exploración física, se han observado adenomegalias supraclaviculares bilaterales.<sup>41</sup>

**Complicaciones:** Éstas pueden ser cardíacas, neurológicas, oculares y gastrointestinales, que en personas mayores pueden ocasionar la muerte. Las complicaciones son más frecuentes en niños menores de un año y en pacientes mayores de 65 años y/o con enfermedades crónicas (diabetes, hipertensión, entre otras). En adultos sanos, la enfermedad se autolimita.<sup>40</sup>

**Diagnóstico diferencial:** Éste se hará con dengue y zika, requiriendo del empleo de laboratorio.

**Diagnóstico de laboratorio:** En la literatura se menciona la existencia de tres determinaciones para el diagnóstico de fiebre de chikungunya: aislamiento viral, reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa reversa (PCR-RT) y pruebas serológicas.<sup>42</sup>

En el cultivo se emplean monocapas de células VERO, cultivo de células C6/36- células clonadas de *A. albopictus*, cultivo viral (en BSL3).

El diagnóstico de laboratorio se puede realizar a través del empleo de pruebas serológicas como la reacción inmunoenzimática (ELISA) para la búsqueda de IgM e IgG antiviral de chikungunya, así como detección de neutralización con empleo de muestras pareadas.

Existen diversos métodos de reacción en cadena de la polimerasa con retrotranscriptasa, pero su sensibilidad es variable.

A través de la genotipificación del virus es posible realizar la comparación de muestras de virus de diferentes procedencias geográficas. El virus puede aislarse en sangre en los primeros días de la infección.

**Tratamiento:** No existe un tratamiento específico ni una vacuna disponible para prevenir la infección por este virus. La mayoría de los tratamientos contra CHIKV son sintomáticos.<sup>42</sup> No se cuenta con un tratamiento antiviral específico.<sup>39</sup> En el caso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como el metotrexato, usado en infecciones por CHIKV, su efecto ha sido controversial.<sup>41,42</sup> COX-II, inhibidores de la cicloxigenasa 2, son una nueva familia de AINE que presenta efectos adversos. Los analgésicos diferentes a los salicilatos tienen resultados variables y efectos hepatotóxicos. La aplicación de esteroides en algunos casos ha dado resultados variables; sin embargo, en las fases tardías se tiene el riesgo de inmunosupresión. Con el empleo de cloroquina no existen datos firmes que aseguren un resultado efectivo en la artritis por CHIKV.<sup>41,42</sup>

El empleo de rivavirina y 6-azoeidina, arbidol, harringtonina e inhibidores del ARN no ha dado resultados concluyentes.<sup>41,42</sup>

**Medidas preventivas:** Éstas se orientarán al control del vector, como se ha mencionado en los otros cuadros producidos por flavivirus transmitidos por el género *Aedes*.

No se cuenta con vacunas para prevenir el virus de chikungunya a pesar de la amplia gama de vacunas producidas por diferentes procedimientos.<sup>42</sup>

Recientemente, entre las candidatas están la vacuna atenuada CHIKV/IRES (*picornavirus internal ribosome entry site*) y MVA-CHIKV, que emplea como vector al virus de la vaccinia modificado del virus atenuado de Ankara, que expresa los genes estructurales C, E3, E2, 6K y E1. Sus resultados en animales de experimentación son adecuados.<sup>43</sup>

## DISCUSIÓN

Las enfermedades infecciosas constituyen un factor importante en la morbilidad y mortalidad del humano y otras especies. Se considera la existencia de cerca de 1,400 microorganismos patógenos, de los cuales cifras mayores a 900 son patógenas para el humano; de estos, 109 son

emergentes. Se han descrito más de 70 en los últimos años, lo que equivale al 1 % anual de surgimiento, porcentaje calculado en un periodo de 64 años (1940-2004).

Las enfermedades emergentes y reemergentes juegan un papel importante al presentarse las situaciones que propician su desarrollo, como lo han manifestado diferentes investigadores y asociaciones.<sup>44</sup> Entre estas enfermedades, las zoonosis transmitidas por artrópodos han generado un llamado de alerta mundial ante su incremento en diferentes partes del mundo.

Se han identificado en años recientes 174 microorganismos emergentes. Entre las zoonosis, con un índice elevado de casos en la actualidad, se encuentran el dengue, zika y chikungunya en América, desde el sur de los Estados Unidos, México, Centroamérica y la mayoría de los países sudamericanos, así como la fiebre amarilla en Sudamérica, transmitidos por vectores altamente adaptables a las condiciones ambientales, como *A. aegypti* (localizado en ambientes rurales, urbanos, con clima tropical y subtropical, que favorecen su proliferación), así como otros artrópodos. Las enfermedades transmitidas por estos se ven influenciadas por los cambios climáticos y otros elementos; como se señala, «la historia natural de las enfermedades infecciosas transmitidas por mosquitos es compleja y es resultado de la interacción entre clima, ecología, biología de los vectores (género *Aedes* y otros géneros), de los agentes infecciosos (*Alphavirus* y *Flavivirus*) y el reservorio (humano), que desafían cualquier análisis simple». <sup>44</sup> Con ello se genera la ruptura del equilibrio ambiente-vector-hospedero y el surgimiento de las infecciones emergentes y reemergentes.

Desde el punto de vista etiológico, *Flavivirus* y *Alphavirus* comparten características que han favorecido su estudio, aunque éste dista de haberse concluido. El desconocimiento de los receptores que participan en la selección celular y penetración viral, así como del tratamiento específico de los diferentes cuadros clínicos que generan, y la ausencia de una vacuna para algunos de estos agentes, los convierte en motivo de estudio por los especialistas en el tema.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ackerman J. El ecosistema microbiano humano. *Investigación y Ciencia*. 2012; 431: 16-23.
2. Wilson BA, Salyers AA, Whitt DD, Winkler ME. Bacterial pathogenesis: a molecular approach. 3rd. ed. ASM; 2011. pp. 3-15.
3. De La Rosa Hernández, Gómez Cabeza EJ, Sánchez Castañeda N. La microbiota intestinal en el desarrollo del sistema inmune del recién nacido. *Rev Cubana Pediatr*. 2014; 86 (4): 502-513.
4. Sahil Khanna, Pritish K. El microbioma humano. *Mayo Clin Proc N*. 2014; 89 (1): 107-114.

5. Salyer A. Bacterial pathogenesis: a molecular approach. 4th. ed. ASM; 2009. pp. 1-14.
6. Finlay BB. El arte de la guerra bacteriana. *Investigación y Ciencia*. 2010; 403: 56-63.
7. Kuri-Morales PA, Guzmán-Morales E, De La Paz-Nicolau E, Salas-Fernández A. Enfermedades emergentes y reemergentes. *Gac Med Mex*. 2015; 151: 674-680.
8. Contreras-Soto J, Cano-Rangel MA. El reto de las enfermedades emergentes. *Bol Clin Hosp Infant Edo Son*. 2008; 25 (2): 125-128.
9. Suárez LC, Berdasquera CD. Enfermedades emergentes y reemergentes: Factores causales y vigilancia. *Rev Cubana Med Gen Integr*. 2000; 16 (6): 593-597.
10. Barriga AG, Hernández SE. Aspectos actuales de las infecciones emergentes y reemergentes. *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab*. 2015; 62 (3): 174-182.
11. Dantas G, Sommer MOA. Microbiología, Genética de la resistencia bacteriana. *Investigación y Ciencia*. 2014: 28-37.
12. Navarrete-Espinosa J, González-Ibarra J, Cruz-Tinoco CES, González-Bonilla CR, Pacheco-Hernández, Muñoz-Medina JE. Clinical behavior of Dengue and Chikungunya infections in the Instituto Mexicano del Seguro Social. *Open Journal of Medical Microbiology*. 2016; 6: 23-31. <http://www.scirp.org/journal/ojmm> <http://dx.doi.org/10.4236/ojmm.2016.61005>
13. Eiros BJM, Ot JA. Enfermedades infecciosas zoonóticas. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011; 29 (Supl 3): 51-54.
14. Candil-Ruiz A, Romero-Cabello R, García-Yáñez Y. El brote de peste en Mazatlán, Sinaloa, México (1902-1903). *Lab Acta*. 2009; 21 (Supl 3): 51-54.
15. Busquets Marti Y. Globalización y enfermedades virales emergentes. *Revista de Divulgación Científica del CreSA*. 2011; (1): 5-9.
16. Briones V, Goyache J, Domínguez L. Enfermedades emergentes humanas y animales. Importancia cuantitativa y factores condicionantes. *Visavert Health Surveillance Centre*. 2006: 20-25.
17. Velandia ML, Castellanos JE. Virus del dengue; estructura y ciclo viral. *Infect*. 2011; 15 (1): 33-43.
18. Kuhn RJ, Zhang W, Rossman MG, Pletnev SV, Corver J, Lenches E et al. Structure of dengue virus: implications for flavivirus organization, maturation, and fusion. *Cell*. 2002; 108 (5): 717-725.
19. Rupp JC, Sokoloski KJ, Gebhart NN, Hardy RW. Alphavirus RNA synthesis and non-structural protein functions. *J Gen Virol*. 2015; 96 (9): 2483-2500.
20. OPS, OMS. Dengue. Guías para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control. Nueva Edición, 2009. OMS y TDR. La Paz, Bolivia: OPS/OMS; 2010. ISBN: 978-999 54-792-1-3
21. Disla ME, Hernández F, Hun L. Alteraciones ultraestructurales inducidas por virus del dengue en cultivos celulares. *Rev Cost Ciencias Médicas*. 1996; 17 (1): 17-22.
22. Lum FM, Ng LF. Cellular and molecular mechanisms of Chikungunya pathogenesis. *Antiviral Research*. 2015; 120: 165-174.
23. Castro-Musset ME, Machain-Williams C, Loroño-Pino MA, Salazar ME. Respuesta inmune e inmunopatogénesis en las infecciones con el virus del dengue. *Gac Méd Méx*. 2013; 149 (5): 531-540.
24. Maguina VC, Osorio PF, Suárez OL, Soto AL, Pardo RK. Dengue clásico y hemorrágico: Una enfermedad reemergente y emergente en el Perú. *Rev Med Hered*. 2005; 16 (2): 120-140.
25. Vaughn DW, Barrat A, Solomon T. Flavivirus (yellow fever, dengue, dengue hemorrhagic fever, Japanese encephalitis, West Nile encephalitis, St Louis encephalitis, tick-borne encephalitis. In: *Mendell Infectious Diseases and their Etiologic Agents*. 7th ed. Elsevier; 2010. pp. 2133-2156.
26. Plataforma de Información en Salud de las Américas (PLISA). Pan American Health Organization/World Health Organization. 2007-2017.
27. World Health Organization. Dengue haemorrhagic fever, diagnosis, treatment, prevention and control. 7th ed. Geneva: World Health Organization; 1997. ISBN 92 4 154500 3 England.
28. OMS, UNICEF, Banco Mundial. Vacunas e inmunización: situación mundial. Tercera edición. Organización Mundial de la Salud; 2010.
29. Publicación Científica y Técnica Núm. 603. Control de la fiebre amarilla. Guía práctica. OPS. 2005. ISBN 92 75 316031.
30. Restrepo JBN. Fiebre amarilla. *Revista CES MEDICINA*. 2004; 18: 69-82.
31. García-González R, Reyes-Torres A, Basilio-Hernández D, Ramírez-Torres M, Rivas-Sánchez B. Leptospirosis; un problema de salud pública. *Rev Latinoam Patol Clin*. 2013; 60 (1): 57-70.
32. Gil-Tarragato S, Sánchez-Gómez A, Reques L, Suárez B, García-Lavandeira JA, González-Yuste P et al. Evaluación rápida de enfermedad por el virus Zika en España. *Rev Enf Emerg*. 2016; 15: 8-12.
33. Boletín Epidemiológico de México Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Sistema Único de información. Casos confirmados de infección por virus de Zika, 2018.
34. DGE/DGAE/InDRE/INPer. Fecha de actualización: 15 de diciembre, 2017
35. Fuk-Woo Chan J, Chik-Yan YC, Oi-Ling TC, Kah-Meng T, Jian-Piao C, Ka-Heng CK et al. Differential cell line susceptibility to the emerging Zika virus: implications for disease pathogenesis, non-vector-borne human transmission and animal reservoirs. *Emerg Microbes Infect*. 2016; 5 (8): e93; doi: 10.1038/emi. 2016.99. [www.nature.com/emi](http://www.nature.com/emi).
36. Mardekian SK, Roberts AL. Diagnostic options and challenges for dengue and chikungunya viruses. *Bio Med Research International*. 2015, Article ID 834371, 8 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/834371>
37. Shanmugaraj Bala Murugan, Ramalingam Sathishkumar. Chikungunya infection: a potential re-emerging global threat. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*. 2016; 9: 933-937. <https://doi.org/10.1016/j.apjtm.2016.07.020>.
38. Barba Evia JR. Fiebre chikungunya. ¿Es acaso la próxima amenaza? *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab*. 2015, 62 (1): 20-32.
39. Sourisseau M, Schilte C, Casartelli N, Trouillet C, Guivel-Benhassine F, Rudnicka D et al. Characterization of reemerging Chikungunya virus. Published: 2007; <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.0030089>
40. Martínez Fernández. L, Torrado Navarro YP. Fiebre Chikungunya. *Revista Cubana de Medicina*. 2015; 54 (1): 74-96.
41. Restrepo JB. Infección por el virus de Chikungunya. *Rev Ces Med*. 2014; 28 (2): 313-323.
42. Parashar D, Cherian S. Antiviral perspectives for Chikungunya Virus. *BioMed Research International*. 2014. Article ID 631642, 11. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/631642>
43. Petitdemange C, Wauquier N, Veillard V. Control of immunopathology during chikungunya virus infection. Current perspective. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 135 (4): 846-855.
44. Reiter P. Climate change and mosquito-borne disease. *Environmental Health Perspectives*. 2001; 109 (Suppl. 1): 141-161.