



Peste: una perspectiva actual

Introducción

La enfermedad infecciosa que mayor terror ha provocado en el mundo es la peste. La primera pandemia descrita se produjo en el siglo VI a.C., la cual ocasionó más de 100 millones de muertes a lo largo de 50 años. En el siglo XIV, esta enfermedad produjo una nueva catástrofe, destruyendo alrededor de una cuarta parte de la población europea. Debido a la grave cianosis que acompaña a sus fases finales, recibió el nombre de muerte negra. En 1894, Yersin descubrió en Hong Kong el organismo causal de la enfermedad y lo denominó *Pasteurella pestis*, en honor de su maestro Pasteur.¹

Morfología y epidemiología

La *Yersinia pestis* es un coccobacilo gram negativo, inmóvil. Su reservorio son los roedores salvajes (especialmente ardillas, conejos, liebres y carnívoros terrestres) y su medio para transmisión pueden ser los gatos y perros domésticos, generalmente en áreas rurales. Cuando una pulga (por ejemplo, *Xenopsylla cheopis*, la pulga de la rata) se alimenta de un roedor infectado por *Y. pestis*, los microorganismos ingeridos se multiplican en el intestino del insecto, auxiliados por la coagulasa, y bloquean su ventrículo de modo que no puede pasar más alimento por él. La pulga, al picar a otro roedor, regurgita en la herida una mezcla de bacilos de la peste y de sangre aspirada. Si el huésped muere, la pulga lo abandona en busca de otro. En caso de que no encuentre a otro roedor, la pulga acepta un huésped humano, que interviene de forma accidental en el ciclo de transmisión rata-pulga. La bacteria se mantiene en la sangre de los roedores y puede

permanecer viable varias semanas en agua, harinas y granos húmedos; y se destruye por exposición a la luz solar durante varias horas. La transmisión natural se ve facilitada por la intrusión del hombre en el medio selvático o rural y su contacto con animales infectados o sus pulgas; por contacto de ratas domésticas con animales salvajes infectados o transportando sus pulgas infectadas al hábitat humano; y por transmisión de la bacteria a animales domésticos, a través de pulgas de animales salvajes o de ratas domésticas. Los animales domésticos pueden transmitir la infección al ser humano a través de mordeduras, rasguños o abscesos. La bacteria está presente en muchas áreas del mundo, incluyendo zonas del Sudoeste de Estados Unidos, América del Sur (Perú y Bolivia), Europa, África y Asia.^{2,3,4}

Datos clínicos

Las manifestaciones clínicas varían de acuerdo al tipo de peste:

- Peste bubónica. El período de incubación en la especie humana oscila entre 1 y 6 días. El inicio de la enfermedad es generalmente brusco, aparición súbita de fiebre elevada, escalofríos, taquicardia, mialgia, lumbalgia, malestar general, postración y edema de ganglios linfáticos acompañados de dolor en cuello, ingle o axila. A estos ganglios se les llama bubones.
- Peste neumónica. Forma extremadamente grave, presenta sus primeros signos entre 1 y 6 días después de la exposición. Comienza con fiebre y cefalea, posteriormente se presentan tos con expectoración sanguinolenta y líquida, dolor torácico, disnea y cianosis. La neumonía progresa entre 2 y 4 días, puede causar choque

séptico y sin tratamiento precoz, puede causar la muerte.^{5,6,7}

Tratamiento

El tratamiento recomendado para la peste tanto en niños como en adultos puede contemplar: estreptomcina, gentamicina, doxiciclina, ciprofloxacino y cloranfenicol.⁸

La peste como arma biológica

En caso de ser usada como arma biológica, la diseminación de *Y. pestis* sería probablemente en aerosol. Se produciría una epidemia de peste neumónica, cuyos síntomas serían inicialmente semejantes a una enfermedad respiratoria severa. La magnitud del brote dependería de la cantidad de agente biológico utilizado, característica de la cepa, condiciones ambientales y método de aerolización. Los bacilos de peste podrían permanecer viables en aerosol durante una hora a una distancia hasta 10 Km. En una estimación realizada por la OMS, se dice que si se diseminaran 50 Kg de *Y. pestis* sobre una ciudad de 5 millones de personas, podrían aparecer 150,000 casos de peste neumónica de los cuales 36,000 (24%) serían fatales.⁸

Dr. Iván Renato Zúñiga Carrasco,¹
Dra. Janett Caro Lozano²

1. Jefe del Departamento de Epidemiología. Miembro del Comité de Infecciones Nosocomiales del H.G.Z. C/M.F. 4 IMSS Cd. del Carmen, Campeche. Director Médico de Capacitación. Cruz Roja Mexicana Delegación Naucalpan.

2. Jefa del Departamento de Epidemiología. Unidad de Medicina Familiar # 13, Ciudad Campeche, Campeche. Médica Epidemióloga. Clínica Hospital "Dr. Patricio Trueba Regil" ISSSTE, Ciudad Campeche, Campeche.

Referencias

1. Christopher G, Cielak T, Pavlin J, Eitzen E. Biological Warfare. A Historical perspective. JAMA 1997;5(278):412-7.
2. Davis B. Tratado de Microbiología. 2ª edición. Salvat Editores. España, 1978.
3. Franz D, Jahrling P, Friedlander AM, et al. Clinical recognition and management of patients exposed to biological warfare agents. JAMA 1997;5(278):399-411.
4. Jawetz E. Microbiología médica. 14ª edición. Editorial El Manual Moderno. México, 1992.
5. Ponce de León Rosales S, et al. Bioterrorismo: apuntes para una agenda de lo inesperado. Salud Pública de México 2001;6(43):589-603.
6. Posada de la Paz M. Bioterrorismo y Salud Pública. Gaceta Sanitaria 2001;6(15):477-80.
7. Departamento de Epidemiología del Ministerio de Salud de Chile. Internet. En línea, disponible en: <http://epi.minsal.cl> Consultado el 30 de noviembre de 2009.
8. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Internet. En línea, disponible en: <http://cdc.com> Consultado el 30 de noviembre de 2009.



Úlcera de Buruli, una enfermedad tropical latente en México

La úlcera de Buruli (UB) es una de las enfermedades tropicales más desatendidas, aunque tiene tratamiento. Es la tercera micobacteriosis más frecuente, antecedéndola la tuberculosis y lepra respectivamente. El agente causal de la infección es el *Mycobacterium ulcerans*. Su descripción fue publicada en 1948 cuando MacCallum y colaboradores reportaron seis casos en Australia de inusuales infecciones cutáneas causadas por una micobacteria, la cual pudo ser aislada y cultivada. Antes de los años 80's se reportaron en el África Sub Sahariana casos de *M. ulcerans* en varios países, a partir de ese año se incrementaron los casos, el Grupo Buruli Uganda denominó a esta enfermedad "úlcera de Buruli" ya que la mayoría de los casos fue descrita en la comunidad de Buruli cerca del Lago Kyoga. La infección produce una extensa destrucción de la piel, tejidos blandos y la formación de grandes úlceras, generalmente localizadas en piernas y/o brazos. Los pacientes que no reciben tratamiento tempranamente sufren a menudo discapacidades funcionales, tales como limitación del movimiento articular y/o amputación, además de los evidentes problemas estéticos. El diagnóstico y el tratamiento tempranos son fundamentales para evitar esas discapacidades. La notificación de casos es baja debido al escaso conocimiento sobre la enfermedad, su distribución focal y el hecho de que afecta sobre todo a las comunidades rurales pobres.^{1,2}

Epidemiología

M. ulcerans es una micobacteria que no vive libremente en el medio ambiente, ya que ocupa un nicho específico en medios acuáticos (por ejemplo, pequeños animales hídricos del orden Hemiptera (*Naucoridae* y *Belostomatidae*), en algunos tipos de peces, biopelículas de plantas acuáticas y caracoles, donde se transmite al ser humano por mecanismos desconocidos. Aunque su crecimiento es lento, el *M. ulcerans* procede de lesiones humanas, puede cultivarse en los medios utilizados para las micobacterias, siempre que la temperatura de incubación se mantenga entre 29 y 33 °C (inferior a la necesaria para cultivar *M. tuberculosis*). Hay algunas

diferencias entre las cepas de *M. ulcerans* procedentes de diferentes zonas geográficas (África, América, Asia y Australia), pero no se ha establecido la relación entre las diferentes cepas y su virulencia para el ser humano. *M. ulcerans* produce una toxina destructiva, la micolactona, que causa lesiones tisulares e inhibe la respuesta inmunitaria. Los efectos tóxicos de la micolactona explican en su mayor parte la virulencia de este microorganismo. La UB ocurre cerca de masas de agua (ríos de curso lento, estanques, pantanos y lagos), también se han producido casos tras inundaciones. Las actividades que tienen lugar cerca de masas de agua, como las agrícolas, constituyen factores de riesgo; por el contrario, la utilización de ropas protectoras parece reducir el riesgo de contraer la enfermedad. Las causas de la creciente propagación de la UB siguen sin esclarecerse. Pueden verse afectadas personas de ambos sexos y de todas las edades, pero la mayoría de los pacientes son niños de menos de 15 años. En general no hay diferencia entre ambos sexos respecto a la frecuencia de la infección. La enfermedad puede afectar a cualquier parte del cuerpo, pero las lesiones se localizan en los miembros superiores en aproximadamente 90% de los casos y en los miembros inferiores en cerca de 60%. Al contrario de lo que ocurre en la tuberculosis, no hay pruebas de que la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana predisponga a la UB. Se han registrado casos en más de 30 países: oeste de África, Malasia, Papua Nueva Guinea; en el continente americano se han descrito en la Guayana Francesa, Bolivia, Perú, Surinam y México.^{1,2,3}

Signos y síntomas

En la UB se identifican dos formas clínicas: evolutiva e inactiva. La forma evolutiva no ulcerosa suele comenzar como pápula-nódulo-placa-edema; mientras que la variante ulcerosa corresponde a la evolución de las lesiones antes mencionadas a una úlcera, la cual presenta un centro necrótico, bordes excavados y piel edematosa. Por su parte, la forma inactiva se caracteriza por un antecedente de infección con una cicatriz deprimida en forma de estrella, con o

sin secuelas. La enfermedad puede manifestarse por una gran zona de induración o una tumefacción difusa en piernas o brazos. Las cepas de *M. ulcerans* aisladas en las diferentes formas clínicas de la enfermedad en una determinada región geográfica parecen ser idénticas, lo cual indica que los factores del huésped pueden desempeñar un importante papel como determinantes de las diferentes presentaciones clínicas. Debido a las propiedades inmunosupresoras locales de la micolactona, o quizás a otros mecanismos desconocidos, la enfermedad progresa indolora y afebril, eso puede explicar el porque los pacientes no buscan tratamiento tempranamente. De cualquier modo, en ausencia de tratamiento aparecen úlceras masivas, con los clásicos bordes socavados. La afectación ósea se asocia a grandes deformidades. Cuando las lesiones se curan, la fibrosis puede producir limitación de la movilidad de los miembros y otras discapacidades permanentes en aproximadamente un cuarto de los pacientes. Dentro del diagnóstico diferencial de lesiones ulceradas en extremidades, sobre todo en pacientes procedentes de países tropicales, es importante incluir la úlcera fagedénica tropical, dado que su diagnóstico es fundamentalmente clínico. Otras enfermedades que pueden confundirse con la UB son la leishmaniasis (especialmente en Sudamérica), los nódulos de la oncocercosis, pian, estíma, difteria cutánea, actinomicosis, estomatitis grangiosa, fomicosis subcutánea, escrofuloderma, adenopatía, absceso estafilocócico, infección cutánea por estreptococos, quiste subcutáneo feomicótico, picadura de insectos u arácnidos, úlceras vasculares, diabéticas o varicosas, tumores malignos, quemaduras y lepra.⁴

Dra. Janett Caro Lozano*

Dr. Iván Renato Zúñiga Carrasco**

*Jefa del Departamento de Epidemiología. Unidad de Medicina Familiar #13, Ciudad Campeche, Campeche.

**Jefe del Departamento de Epidemiología. Miembro del Comité de Infecciones Nosocomiales del H.G.Z. C/M.F. 4 IMSS Cd. del Carmen, Campeche. Director Médico de Capacitación. Cruz Roja Mexicana Delegación Naucalpan.

Bibliografía

1. Johnson P, Stinear T, Small P, Plushke G, Merritt R, Portaels F, Huygen K, Hayman JA, Asiedu K. Buruli ulcer (*M. ulcerans* infection): new insights, new hope for disease control. Volume 2. Issue 4. April 2005 e108. Internet. En línea, disponible en: www.plosmedicine.org
2. Úlcera de Buruli. Internet. En línea, disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs199/es/index.html>
3. Pastor JL, Jiménez-Martínez A, Marquina-Vila, A. Úlcera tropical. Med Cutan Iber Lat Am 2007;35(5):250-2.
4. Asiedu K, Scherpier R, Ravighione M. Úlcera de Buruli. infección por el *Mycobacterium ulcerans*. Iniciativa Mundial contra la Úlcera de Buruli. Organización Mundial de la Salud, 2000. Pp. 9-13,40-44.



VACUNAS

Vacunas contra el virus A (H1N1) y timerosal

En algunos sectores han surgido dudas respecto a la vacuna A (H1N1) y han sido planteadas por la Asociación de Pediatras de Estados Unidos en relación con la seguridad de su aplicación en niños. Por su parte, la OMS recomienda la aplicación de la vacuna en niños de cinco años, ya que en este grupo las manifestaciones pueden ser más severas y hay que considerar la relación riesgo-beneficio. La OMS recomienda la aplicación de la vacuna, ya que la considera la principal herramienta para frenar la epidemia de gripe A. En otros círculos han surgido dudas en relación a la presencia de mercurio en la vacuna (timerosal), en este aspecto la OMS ha manifestado que el mercurio es un conservador y que no plantea problemas de seguridad.

Parte de las dudas llevaron al uso de la leyenda que tienen algunas vacunas: "libre de timerosal", "libre de conservador" o "reducida en timerosal". Estas son tres acotaciones que aparecen en las vacunas: a) thimerosal free (libre de timerosal), indica que la vacuna no contiene timerosal ni como conservador ni como remanente del proceso de producción; b) preservative free (libre de conservador), indica que no se le añadió timerosal como conservador, pero que ha sido utilizado durante el proceso de producción, por lo que puede haber trazas de mercurio (<0.5 microgramos/0.5 mL); y c) reducida en timerosal, indica que se ha reducido la concentración de timerosal, pero no puede considerarse como thimerosal free.

El timerosal [(etilmercurio)thio]2 benzoato de sodio (ácido etilmercuritiosalicílico) es un componente organomercurial que contiene 49.6% de mercurio, por peso, su fórmula condensada es $C_9H_9HgNaO_2S$. El timerosal se usa como agente inactivador en la fabricación de vacunas, también es usado para evitar la contaminación bacteriana durante la producción de la misma y para prevenir la contaminación bacteriana y micótica durante su uso, en este último caso, en especial cuando se utilizan frascos multidosis.

El uso de conservadores en las vacunas se implementó posterior a la presentación de accidentes graves producidos por la contaminación de frascos multidosis que no contenían ningún tipo de conservadores. En Australia,

en enero de 1928, durante una campaña de vacunación contra la difteria, 12 de 21 niños vacunados por vía subcutánea fallecieron a las 24-48 horas por estafilococcemia.

En 1968, el Código de Regulaciones Federales de Estados Unidos estableció el uso de conservadores en frascos multidosis de vacunas, excepto para vacunas virales vivas atenuadas, como la polio oral, fiebre amarilla y trivalente viral. Las vacunas en donde se utiliza el timerosal con mayor frecuencia son la DPT, hepatitis B e influenza. Hasta la fecha se han descrito como eventos adversos atribuibles al timerosal la presencia de respuestas de hipersensibilidad retardada asociadas a reacciones cutáneas, como edema en el sitio de la inyección y enrojecimiento; sin embargo, hasta la fecha no ha sido posible establecer de manera precisa si estas reacciones locales son causadas por el timerosal o por otros componentes de las vacunas.

Se sabe que el mercurio a altas dosis es un compuesto que se asocia a neurotoxicidad. Existen varias teorías de cómo se produce la toxicidad; se sabe que la producción de mercurio inorgánico a partir de mercurio orgánico implica la producción de radicales libres que pueden determinar la peroxidación lipídica de la membrana celular provocando daño a la célula. Las células más afectadas son las del sistema nervioso central, hígado y riñón. La intoxicación aguda por mercurio puede producir parestesias, incoordinación, disartria, debilidad, ataxia, pérdida de la visión, coma y muerte. Sin embargo, hasta el momento no existe ninguna evidencia de que las concentraciones de mercurio contenidas en alguna vacuna hayan producido daños en el sistema nervioso de pacientes vacunados. La información que se conoce en relación a los efectos tóxicos del mercurio proviene de episodios acaecidos en varias partes del mundo. En 1960, en la bahía de Minamata en Japón, se produjeron 121 intoxicaciones y 46 defunciones asociadas a la ingestión de pescado contaminado por los desechos de una planta química que vertía mercurio en la bahía. En 1972 Irak importó cebada y trigo tratado con pesticidas a base de metil-mercurio, las semillas estaban destinadas a la siembra, no obstante, se hizo caso omiso de las indicaciones y las semillas fueron

molidas para su consumo en forma de harina para hacer pan, el resultado fue más de 6,500 personas hospitalizadas y 500 defunciones, también existen reportes en Pakistán, Estados Unidos y Guatemala, entre otros.

En el WER (Weekly Epidemiological Record), la OMS publicó las conclusiones de la sexta reunión del GACVS (Global Advisory Committee on Vaccine Safety) celebrada en 2002; En relación a la inocuidad de las vacunas que contienen timerosal, en la reunión se concluyó que no existía evidencia actual de toxicidad al mercurio en lactantes, niños o adultos expuestos a vacunas que contienen timerosal. Como respuesta a la inquietud de algunos sectores, se ha propuesto la sustitución, reducción o la eliminación del timerosal; de esta manera existen vacunas con disminución del contenido de timerosal. La eliminación del timerosal en las vacunas, requiere de cambios en los procesos de producción para que se mantenga la estabilidad, pureza, potencia, seguridad y eficacia de la misma, esto significa estudios suplementarios para confirmar los parámetros de calidad lo cual, realizado a gran escala, disminuiría la disponibilidad de producto y desabasto; por otro lado, la opción de contar solamente con monodosis requiere implementar la capacidad de producción, cámaras frías e incremento de los costos del biológico.

La posición actual de la OMS es clara: recomienda mantener el uso de las vacunas con timerosal, ya que las concentraciones del conservador son mínimas y no plantean problemas de seguridad. Esta recomendación está especialmente dirigida a los países en desarrollo, para continuar con los programas de control de enfermedades transmisibles, prevenibles mediante la vacunación.

Dr. Oscar Vázquez Tsuji*
Dra. Teresita Campos Rivera**

* Vicepresidente Comité de Farmacia y Terapéutica Instituto Nacional de Pediatría Investigador Facultad de Medicina. Universidad La Salle.

** Secretario Técnico Comité de Farmacia y Terapéutica Instituto Nacional de Pediatría Instituto Mexicano del Seguro Social