

*Enfermedades Infecciosas  
y Microbiología*

Órgano de la Asociación Mexicana de Infectología y Microbiología Clínica, AC,  
y del Consejo Mexicano de Certificación en Infectología AC.



<http://www.amimc.org.mx>

Indizada en IMBIOMED <http://www.imbiomed.com>

Revista registrada en Latindex, LILACS (Literatura Latinoamericana y de Caribe de la Salud), BIBLIOMEX, CENDS, Secretaría de Salud, Subdirección de Investigación IMSS, PUIS, Periódica, Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias-UNAM; EMBASE, EXCERPTA MEDICA.

Mesa Directiva 2016-2018

Dra. Noris Marlene del Socorro Pavía Ruz  
*Presidenta*

Dr. José Juan Donis Hernández  
*Vicepresidente*

Dra. Dora Patricia Cornejo Juárez  
*Secretaria Académica*

Dr. Esteban González Díaz  
*Secretario General*

Dra. Claudia del Carmen López Enríquez  
*Tesorera*

Vocales

Dra. en C. María Dolores Alcántar Curiel  
*Microbiología*

Dra. Diana Vilar-Compte  
*Infecciones Nosocomiales*

Dr. Hugo López-Gatell Ramírez  
*Salud Pública*

Dra. Brenda Crabtree Ramírez  
*VIH*

Dr. Alfredo Ponce de León Garduño  
*Antibióticos*

Dra. Rosa María Wong Chew  
*Vacunación*

Dra. Rita Delia Díaz Ramos  
*Educación Continua*

Comité Ejecutivo

Dr. Guillermo Ruíz-Palacios y Santos  
Dr. José Ignacio Santos Preciado

Dr. Eduardo Rodríguez Noriega

Dr. Fortino Solórzano Santos

Dr. Sergio Lazo de la Vega Jasso

**Revista de Infectología y Microbiología Clínica**

Dr. Fortino Solórzano Santos

Coordinación Administrativa

Lic. Fernanda Jiménez Gómez

C.P. Sandra Bobadilla del Valle

**Consejo Mexicano de Certificación en Infectología, AC**

Coordinación Administrativa

Dr. Juan Carlos Tinoco Favila  
*Presidente*

Dra. Rita Delia Díaz Ramos  
*Vicepresidente*

Dra. Ma. Guadalupe Miranda  
Novales  
*Tesorero*

Dora Patricia Cornejo Juárez  
*Secretaría de Actas*

Enfermedades Infecciosas y Microbiología, Año 38, núm. 2, abril-junio 2018, es una Publicación trimestral editada por Grapondi de México, SC, Aniceto Ortega 822, Col. Del Valle, Del. Benito Juárez, CP 03100, México, DF. Tel.(55) 5669 9416. [www.amimc.org.mx/revista.HTM](http://www.amimc.org.mx/revista.HTM).

Editor responsable: Fortino Solórzano Santos. Reserva de Derechos al Uso Exclusivo Núm. 04-2012-10111502500-203, otorgado por el Instituto Nacional del Derecho de Autor, ISSN: 1405-0994. Responsable de la última actualización de este número, Medinet, Arturo Villegas, Tuxpan núm. 54, Int. 1008, Col. Roma, Del. Cuauhtémoc, México, DF, CP 06760, fecha de última modificación, 29 de junio de 2018.

Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura del editor de la publicación. Toda correspondencia deberá dirigirse al editor, Fortino Solórzano Santos, Calzada de Tlalpan 4800, Colonia Belisario Domínguez, Sección XVI, Delegación Tlalpan, CP 14080, México, DF. Tel./fax 52 (55) 4000 3058. Correo electrónico: [solorzanof056@gmail.com](mailto:solorzanof056@gmail.com). Para suscripciones llame al teléfono 52 (55) 5659 9416.

El contenido de los artículos firmados es responsabilidad de sus autores. Todos los derechos reservados de acuerdo con la Convención Latinoamericana y la Convención Internacional de Derechos de Autor. Toda correspondencia relacionada con esta publicación puede dirigirse a: [amimc.AC@gmail.com](mailto:amimc.AC@gmail.com). Visite nuestra página de internet <http://www.amimc.org.mx>.

Diseño: Diana A Solórzano Barrios. Corrección: Luci Bazaldúa.

Dr. Fortino Solórzano Santos  
*Editor*

Dra. Ma. Guadalupe Miranda Novales  
*Coeditor*

Lic. Fernanda Jiménez Gómez  
*Coordinación Administrativa*

### Comité Editorial

Dra. Celia Alpuche Aranda  
Dr. José Luis Arredondo García  
Dr. Carlos J. Conde González  
Dra. Ma. del Carmen Martínez García  
Dra. Ma. del Rayo Morfín Otero  
Dr. Onofre Muñoz Hernández

Dra. Noris Pavía Ruz  
Dr. Federico J. Ortiz Ibarra  
Dr. Samuel Ponce de León Rosales  
Dr. Eduardo Rodríguez Noriega  
Dr. Guillermo Ruiz Palacios  
Dr. José Ignacio Santos Preciado

Dr. José Sifuentes Osorio  
Dr. Juan Carlos Tinoco Favila  
Dr. Alberto Villaseñor Sierra  
Dra. Patricia Volkow Fernández  
Dr. Hugo López Gatell  
Dr. José Antonio Hurtado Montalvo

### Editores Internacionales

#### Brasil

Dr. Dorival Duarte de Lima  
Dr. Alexandro Casio Torres de Carvalho

#### Colombia

Dra. Ma. Lilia Díaz Betancourt  
Dr. Pio López

#### Costa Rica

Dr. Adriano Arguedas

#### Cuba

Dr. Éric Martínez  
Dra. Aliana Llop Hernández  
Dr. Ángel Goyenechea Hernández  
Dra. Ma. Isabel Martínez Mota

#### Chile

Dr. Valeria Prado

#### España

Dr. Antonio Rodríguez Noriega  
Dr. Alberto Pahissa

#### Estados Unidos

Dr. George A. Jacoby  
Dr. Carlos del Río Chiriboga

#### Guatemala

Dr. Carlos Ríos Álvarez

#### Honduras

Dra. Lourdes Araujo

#### Inglaterra

Dr. Armando González

#### Panamá

Dr. Eduardo Ortega Barria

#### Perú

Dr. Eduardo Gotuzzo H.

#### República Dominicana

Dr. José Brea del Castillo

#### Venezuela

Dr. Antonio González Mata

## Enfermedades Infecciosas y Microbiología

vol. 38, núm. 2, abril-junio 2018

### ÍNDICE

- 5 | · Editorial  
El subregistro de tuberculosis, un riesgo para la falta de control de la enfermedad  
Solórzano Santos, F.

#### ARTÍCULOS ORIGINALES

- 38 | · Mortalidad por tuberculosis, estudio del registro en municipios del departamento del Chocó, Colombia, 2012  
Hernández Sarmiento, J.M.    Gómez Restrepo, A.J.  
Andrade, H.                      Robledo, J.  
Murillo, L.E.  
Velásquez, L.
- 44 | · Características clínicas y microbiológicas de pacientes con infecciones asociadas a los cuidados de la salud en un hospital de alta especialidad de Yucatán  
Torres Erazo, D.  
Dominguez Méndez, J.  
Buenfil Vera, L.  
Cicero Ancona, M.
- 50 | · Reporte breve  
*Trichomonas hominis* fagocitando a *Blastocystis* sp. en muestras de materia fecal de indígenas waraos, Venezuela  
Traviezo Valles, L.

#### ACTUALIDADES

- 51 | · Biología molecular del virus de la hepatitis c  
Dueñas Carrera, S.                      Rojas Guillen, J.S.  
Acosta Rivero, N.                      Tafolla Sánchez, E.J.  
Morales Grillo, J.  
García Ferrera, W.O.
- 56 | · El virus del Zika en América: comportamiento epidemiológico y clínico  
Zuluaga Gómez, M.  
Jaramillo Jaramillo, L.I.  
Ruiz Mejía, C.

#### CASO CLÍNICO

- 64 | · Trombocitopenia autoinmune primaria posterior a vacuna de influenza  
Zúñiga Carrasco, I.R.                      Romero Rojas, M.  
Caro Lozano, J.                          Rivera Hernández, Á.  
Rivera Ríos, L.A.  
Nicolás Ortiz, R.E.

### INDEX

- 5 | · From the editors  
Under reported tuberculosis, a risk for the lack of the disease control  
Solórzano Santos, F.

#### ORIGINAL RESEARCH ARTICLES

- 38 | · Tuberculosis mortality in municipalities of the department of Chocó, Colombia, 2012  
Hernández Sarmiento, J.M.    Gómez Restrepo, A.J.  
Andrade, H.                      Robledo, J.  
Murillo, L.E.  
Velásquez, L.
- 44 | · Clinical and microbiological characteristics of patients with health care associated infections in a high specialized hospital in Yucatan  
Torres Erazo, D.  
Dominguez Méndez, J.  
Buenfil Vera, L.  
Cicero Ancona, M.
- 50 | · Brief report  
*Trichomonas hominis* phagocytizing *Blastocystis* sp. in fecal samples of indigenous Waraos, Venezuela  
Traviezo Valles, L.

#### REVIEW ARTICLES

- 51 | · Hepatitis c virus molecular biology  
Dueñas Carrera, S.                      Rojas Guillen, J.S.  
Acosta Rivero, N.                      Tafolla Sánchez, E.J.  
Morales Grillo, J.  
García Ferrera, W.O.
- 56 | · Zika virus in America: clinical and epidemiological behavior  
Zuluaga Gómez, M.  
Jaramillo Jaramillo, L.I.  
Ruiz Mejía, C.

#### CLINICAL CASE

- 64 | · Primary autoimmune thrombocytopenia after influenza vaccine  
Zúñiga Carrasco, I.R.                      Romero Rojas, M.  
Caro Lozano, J.                          Rivera Hernández, Á.  
Rivera Ríos, L.A.  
Nicolás Ortiz, R.E.

Dr. Fortino Solórzano Santos  
 Unidad de Investigación de Medicina Basada  
 en Evidencia  
 Hospital Infantil de México Federico Gómez,  
 Secretaría de Salud  
 solorzanof056@gmail.com



## Editorial

### El subregistro de tuberculosis, un riesgo para la falta de control de la enfermedad

### From the editors

### Under reported tuberculosis, a risk for the lack of the disease control

En todos los países, la vigilancia de la tuberculosis (Tb) debería basarse en un sistema de monitoreo integral en el que se informara la totalidad de los casos nuevos, además de un sistema de registro vital que recopilara los datos precisos sobre las causas de todas las muertes. En particular se requiere tener el conocimiento preciso de la morbilidad y mortalidad en tuberculosis, que es una enfermedad cuyo control no se ha logrado a través de los años. Se requiere un sistema de registro óptimo que permita identificar cuál es el efecto de la enfermedad en cuanto a demanda de atención, costo para los servicios de salud de primero, segundo y tercer niveles, costos y acceso en medicación, que en conjunto derivarán en una mejor planeación de las estrategias necesarias para su control. La mortalidad en esta enfermedad es la expresión más cruda del fracaso de los programas para su control y probablemente de las estrategias terapéuticas.<sup>1</sup>

Desafortunadamente, como lo muestran Hernández-Sarmiento y colaboradores en su artículo publicado en este número de la revista, en Colombia, como en otros países de Latinoamérica y del mundo, sigue existiendo un importante subregistro tanto de los casos como de las muertes por tuberculosis.<sup>2,4</sup> Es evidente que las personas de medios rurales y con malas condiciones de higiene ambiental tienen un mayor riesgo de tener la enfermedad y diseminarla en sus poblaciones, un porcentaje de estas poblaciones tienen además un pobre acceso a sistemas de salud que en consecuencia hacen que la prevalencia de la enfermedad no haya disminuido, a pesar de que en muchos países se tengan guías de tratamiento y programas de acción contra la tuberculosis.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha planteado la Estrategia Fin a la Tb, con la visión de alcanzar un mundo sin tb: eliminación de la mortalidad, la morbilidad y el sufrimiento debidos a la Tb. Con indicadores muy precisos como la reducción de la mortalidad por Tb en 2035 en 95% en comparación con 2015, así como disminuir la incidencia en 90% en comparación con 2015.<sup>5</sup> Para alcanzar estos objetivos se requiere cumplir los Pilares y Componentes de esta Estrategia, que no han logrado mejorarse en muchos países. Los sistemas de vigilancia epidemiológica deberán ser verificados para conocer si se tiene un conocimiento real de la morbimortalidad. El reto continúa latente.

## Referencias

1. Glaziou, P., Falzon, D., Floyd, K. y Raviglione, M., "Global epidemiology of tuberculosis", *Semin Respir Crit Care Med*, 2013, 34 (1): 3-16.
2. Melosini, L., Vetrano, U., Dente, F.L., Cristofano, M., Giraldi, M., Gabbrielli, L., Novelli, F., Aquilini, F., Rindi, L., Menichetti, F., Freer, G. y Paggiaro, P.L., "Evaluation of underreporting tuberculosis in Central Italy by means of record linkage", *BMC Public Health*, 2012, 12: 472.
3. Mancuso, J.D., Tobler, S.K., Eick, A.A. y Olsen, C.H., "An evaluation of the completeness and accuracy of active tuberculosis reporting in the United States military", *Int J Tuberc Lung Dis*, 2010, 14 (10): 1310-1315.
4. Cowling, K., Dandona, R. y Dandona, L., "Improving the estimation of the tuberculosis burden in India", *Bull World Health Organ*, 2014, 92 (11): 817-825.
5. WHO, Estrategia Fin a la TB: objetivos e indicadores, disponible en: <http://www.who.int/tb/strategy/end-tb/es/>. (Consultado: 24 de febrero de 2018).

## Mortalidad por tuberculosis, estudio del registro en municipios del departamento del Chocó, Colombia, 2012

Hernández Sarmiento, José Mauricio\*\*\*  
 Andrade, Helfer\*\*\*  
 Murillo, Luz Eneida\*\*  
 Velásquez, Loselinio\*\*\*  
 Gómez Restrepo, Alex Julián\*  
 Robledo, Jaime\*\*\*

## Tuberculosis mortality in municipalities of the department of Chocó, Colombia, 2012

Fecha de aceptación: enero 2018

### Resumen

**INTRODUCCIÓN.** La mortalidad por tuberculosis (TB) es un indicador de los resultados en los programas de control. Aunque en el ámbito mundial los casos han venido disminuyendo durante los últimos 10 años, la carga de la enfermedad sigue siendo alta. La tasa de mortalidad por TB en Colombia para el año 2012 se reportó en 2.07 por cada 100 000 habitantes.

**OBJETIVO.** El objetivo de esta investigación fue identificar casos probables de muerte cuya causa básica haya sido tuberculosis y que no fueron reportados por los sistemas de información durante el año 2012.

**MÉTODOS.** Se realizó un estudio retrospectivo, analítico. La población incluida fueron todos los casos de mortalidad directa o asociada a tuberculosis durante el año 2012 en los 30 municipios del departamento del Chocó. La recopilación de la información se realizó a través de entrevistas verbales con los familiares, las autoridades de la comunidad y el personal de salud de cada municipio.

**RESULTADOS.** Se identificaron 31 casos de muerte relacionadas con tuberculosis en 12 de los municipios visitados. La distribución por sexo fue ligeramente superior en las mujeres (52%). De la totalidad de los casos encontrados, la población que mayor mortalidad registró fue la indígena (67%), que vive en zonas rurales dispersas (92%) y que presentaba como diagnóstico TB de tipo pulmonar (92%). Al verificar la concordancia en el registro de los datos de mortalidad, encontramos que el Departamento Administrativo Nacional de Estadísticas (DANE) reportó para el año 2012 seis muertes por tuberculosis en todo el departamento, mientras que el programa departamental de tuberculosis y SIGILA tenía en sus registros 21 casos de fallecidos.

**DISCUSIÓN.** En el presente estudio se encontró que en el Departamento del Chocó para el año 2012 existió un subregistro de casos de mortalidad por tuberculosis. Si se consideran los datos del programa departamental, el subregistro fue de 31%; si lo comparamos con los datos del DANE, éste fue de 80%.

**Palabras clave:** *tuberculosis, mortalidad, registro de tuberculosis.*

### Abstract

Tuberculosis (TB) mortality is an indicator of results in the control programs. Although worldwide cases have been declining for the past 10 years, the global burden of the disease remains high. TB mortality rate in 2012 in Colombia was reported in 2.07 per 100 000 inhabitants.

**OBJECTIVE.** To identify probable cases whose death was basically for tuberculosis and which were not reported by the information systems during 2012.

**METHODS.** A retrospective, and analytical study was carried out. The study population was all cases whose direct or associated mortality was tuberculosis, during the year 2012 in the 30 municipalities of the Department of Chocó. The information was collected through verbal interviews with family members, community authorities and health personnel in each municipality.

**RESULTS.** We identified 31 cases of related tuberculosis deaths in 12 of the visited municipalities. The distribution by gender was slightly higher in women (52%). The highest mortality was seen in the indigenous population (67%), who live in a dispersed rural area (92%) and who had a diagnosis of pulmonary TB (92%). When the concordance in the registry of the mortality data was analyzed, we found that the Departamento Administrativo Nacional de Estadísticas (DANE) reported in 2012 six deaths due to tuberculosis in the Department, while the Departmental program of tuberculosis and SIGILA had in its registries 21 cases of deceased.

**DISCUSSION.** The present study found that in the Department of Chocó for the year 2012 there was an underreporting of cases of mortality due to tuberculosis. If the data of the departmental program is taken into account, the under-registration was 31%; if we compare it with the DANE data, it was 80%.

**Keywords:** *tuberculosis, mortality, tuberculosis registry.*

\* Universidad Pontificia Bolivariana (UPB)

\*\* Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB)

\*\*\* IPS Erchichi Jai

Correspondencia: José Mauricio Hernández-Sarmiento

Dirección electrónica: linam.martinez@upb.edu.co

Universidad Pontificia Bolivariana (UPB)

Facultad de Medicina, Medellín, Colombia

## Introducción

La mortalidad por tuberculosis es uno de los indicadores más importantes en la medición de resultados en los programas de control. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), los nuevos casos de TB han venido disminuyendo durante los últimos años, y la mortalidad a consecuencia de la enfermedad se ha reducido en 41% desde 1990. Sin embargo, la carga mundial de la enfermedad sigue siendo alta. Se estima que para el año 2012 hubo 8.6 millones de nuevos casos de TB en el mundo, de los cuales cerca de 1.3 millones fallecieron a consecuencia de la enfermedad.<sup>1,2</sup>

En Colombia, de acuerdo con los datos mostrados por el Ministerio de Salud y Protección Social, en el año 2012 se presentó un total de 11 719 casos nuevos de la enfermedad, para una incidencia nacional de 24.9 casos por 100 000 habitantes. Aunque la gran mayoría de casos se encuentran en los departamentos de Antioquia y Valle, 35% del total nacional, las tasas más altas de incidencia se presentan en los departamentos de Amazonas (112.7/100 000), Risaralda (51.9) y Chocó (49.7). De acuerdo con el sexo de los pacientes, la tasa de incidencia en hombres es de 28.9/100 000, mientras que en las mujeres es de 18.5/100 000 habitantes.<sup>3</sup>

En cuanto a las cifras de mortalidad por tuberculosis, para este mismo año se identificó a 965 pacientes con condición final de fallecido, es decir, 8% de los casos reportados en el año. Los departamentos que informaron las tasas más altas de mortalidad fueron Guainía, Amazonas, Quindío y Chocó.<sup>3</sup>

Aunque la tasa de mortalidad ha venido disminuyendo durante los últimos 10 años en Colombia, pasó de 3.02 muertes por 100 000 habitantes en el año 2000, a 2.07 en el año 2012, no es tan evidente si este dato refleja un avance real en el control de la enfermedad, o por el contrario, muestra un problema de subregistro de mortalidad, al menos en algunos departamentos con deficiencias en su estructura básica de salud, como pueden ser Amazonas, Chocó y Guainía, entre otros.<sup>3,4</sup>

La mortalidad por tuberculosis es un indicador de medición del efecto, y en los programas de control de la enfermedad se debe medir con precisión; el registro correcto y su interpretación permiten a las autoridades de salud adjudicar adecuadamente los recursos a las diferentes regiones. Países como el Reino Unido han estimado que tienen un subregistro de 20% en el desenlace de sus pacientes, y en los casos de mortalidad de hasta 25%, por lo que permanentemente realizan investigaciones que les permiten corregir estos indicadores.<sup>5,6</sup> En Sudáfrica han concluido que el sistema de registro de los desenlaces del programa nacional de tuberculosis subestima la mortalidad por la enfermedad, debido a que, por ejemplo, muchos casos de personas en abandono y otras que cambian su lugar de residencia fallecen sin quedar registrados adecuadamente.<sup>7</sup>

El presente estudio tiene como objetivo evaluar el sistema de información que registra la mortalidad por tuberculosis en el departamento del Chocó, identificando casos probables de muerte cuya causa básica haya sido tuberculosis y que no hayan sido reportados por los sistemas de información durante el año 2012, generando un diagnóstico acerca del registro, la notificación y el flujo de información relativa a la mortalidad por tuberculosis en el departamento.

## Materiales y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, analítico. La población del estudio fueron todos los casos de mortalidad directa o asociada a tuberculosis durante el año 2012 en los 30 municipios del departamento del Chocó.

Se revisaron los sistemas de registro del programa departamental de tuberculosis, historias clínicas, sistema SIMIGILA y las estadísticas vitales del Departamento Administrativo Nacional de Estadísticas (DANE). Se entrevistó al encargado del programa de tuberculosis en cada municipio, a los secretarios de salud, a las autoridades indígenas de salud y gobierno de la mayoría de cabildos indígenas del departamento y a los familiares de los pacientes. El equipo que realizó las visitas estaba conformado por un antropólogo indígena, una enfermera afrodescendiente, un médico mestizo, y un líder indígena de la comunidad Embera Dobida.

Para la captura de la información se utilizó el método de captura-recaptura<sup>5</sup> y se realizaron autopsias verbales. Para registrar los datos se diseñó un formato de 31 preguntas basado en el instrumento que recomienda la OMS para realizar autopsias verbales.<sup>8</sup> La información recolectada se ingresó en una base de datos de ACCESS, y el procesamiento de la información se realizó por medio del programa SPSS 18. Se hizo un análisis bivariado en el cual se comparan las medias evaluadas a través del estadístico chi cuadrado, y se llevó a cabo un análisis multivariado entre las variables significativas para determinar su comportamiento como factor protector o de riesgo para desarrollar el evento de mortalidad.

## Resultados

Entre diciembre de 2012 y junio de 2013, el equipo interdisciplinario e interétnico del proyecto visitó 29 de los 30 municipios del departamento del Chocó. En cada municipio el equipo de trabajo se entrevistó con el personal del hospital local y del programa de tuberculosis, con las autoridades locales de salud (generalmente los secretarios municipales de salud), con los líderes de 17 cabildos indígenas de los 24 que existen en el departamento y con algunos amigos y familiares de los pacientes.

Durante las entrevistas con las autoridades se preguntó inicialmente por las personas conocidas en la comunidad con diagnóstico de tuberculosis en los últimos cinco años, y luego, más específicamente, por las personas fallecidas durante el año 2012, cuya muerte se relacionara con la tuberculosis. Una vez identificado un caso de probable muerte asociada a tuberculosis, se procedió a llenar el formato de captura de la información. Las respuestas al cuestionario fueron atendidas en 60% por trabajadores de la salud, 52% por un representante de las autoridades y 16% por algún familiar del paciente fallecido.

Se identificaron en total 31 casos de muerte relacionadas con tuberculosis en 12 de los municipios visitados. Los municipios en los que se encontró un mayor número de casos de muerte relacionada con tuberculosis fueron Quibdó (19%), Lloró (19%) y el Alto Baudó (13%) (cuadro 1).

La distribución por sexo fue similar: ligeramente superior en las mujeres con 52% (cuadro 1). La afiliación al

Sistema de Seguridad Social en Salud de 96% de los casos con el régimen subsidiado; el área de vivienda en 92% estaba ubicada en zona rural dispersa; y el lugar de defunción fue en la casa en 88% de los casos, en una institución de salud de la zona rural en 8%, y 3% sin identificar. El principal lugar de inhumación fue directamente en la comunidad en 88% de los casos.

**Cuadro 1**  
Descripción general de los casos de muerte relacionados con tuberculosis en Chocó, Colombia

Característica	Número	Porcentaje
Femenino	16	52
Masculino	15	48
Total	31	100
<b>Municipios</b>		
Alto Baudó	4	13
Bagadó	1	3
Bajo Baudó	2	7
Beté	1	3
Bojayá	2	7
Carmen del Darién	2	7
Lloró	6	19
Medio San Juan	1	3
Medio Baudó	1	3
Quibdó	6	19
Riosucio	3	10
Tadó	2	7
Total	31	100

**Cuadro 2**  
Distribución étnica

Pertenencia	Sexo		Total
	Femenino	Masculino	
Afrodescendiente	4 (44.4%)	5 (55.5%)	9 (29.0%)
Indígena	12 (57.1%)	9 (42.8%)	21 (67.7%)
Mestizo	0 (0%)	1 (100%)	1 (3.2%)
Total	16 (51.6%)	15 (48.3%)	31 (100%)

En 28% de los casos se identificaron antecedentes de comorbilidades, donde el EPOC fue el más frecuente con 16%. También se reportaron hipertensión arterial, alcoholismo y enfermedad autoinmune en menor escala.

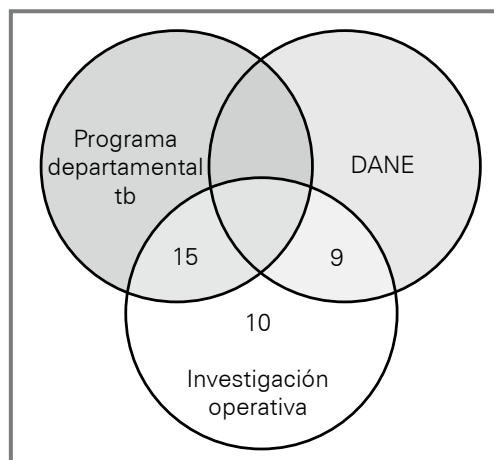
En cuanto a la sintomatología que mostraban los pacientes antes de fallecer, se identificó que 96% tenía tos y fiebre, y 88% presentaba hemoptisis. Fue difícil evaluar otros signos y síntomas cuya valoración e interpretación puede ser más subjetiva.

Al verificar los datos de los pacientes fallecidos con la base de datos de los últimos cinco años del programa departamental de tuberculosis, encontramos que a 27 (87%) enfermos se les había diagnosticado tuberculosis durante los últimos cinco años. Acerca de los otros cuatro pacientes no logramos confirmar que habían tenido un diagnóstico de tuberculosis realizado en alguna institución de salud del departamento. Estos enfermos, según las autoridades y sus familiares, fueron diagnosticados en los departamentos de Antioquia, Valle o Risaralda.

De los 27 pacientes que aparecen registrados en el programa por haber tenido un diagnóstico de tuberculosis, 21 de ellos iniciaron tratamiento farmacológico para la enfermedad, de éstos, 12 (57%) abandonaron el tratamiento antes de los seis meses y, en los otros seis pacientes no se encontró el registro del inicio de la terapia.

Al verificar la concordancia en el registro de los datos de mortalidad encontramos que el DANE reportó para el año 2012 un total de nueve muertes por tuberculosis en todo el departamento. El programa departamental de tuberculosis tenía en sus registros 21 casos de fallecidos, entre los que al parecer se encontraban los seis casos del DANE. Debido a la falta de acceso a los registros completos de mortalidad del DANE, no se logró verificar la identidad de los casos identificados, lo que representó una limitación para el estudio en la validación de éstos. Por último, la investigación operativa identificó diez casos adicionales de muerte relativa a tuberculosis para un total de 31 casos en el departamento durante el año 2012 (figura 1). La base de datos del SIVIGILA fue igual a la del Programa Departamental.

**Figura 1**  
Registro de casos de mortalidad en el departamento del Chocó de acuerdo con distintas fuentes, año 2012



Total 31 casos de pacientes fallecidos por TB en el año 2012



**Cuadro 3**  
Distribución del tiempo de tratamiento según el municipio de residencia

Municipio de residencia	Tiempo de tratamiento			
	Menor o igual a dos meses	Entre dos y cuatro meses	Entre cuatro y seis meses	Total (frecuencia)
Andagoya	1	0	0	1 (4.76)
Beté	0	1	0	1 (4.76)
Bojayá	2	0	0	2 (9.52)
Carmen del Darién	1	0	0	1 (4.76)
Lloró	6	0	0	6 (28.57)
Pie de Pató	2	1	0	3 (14.28)
Pizarro	1	1	0	2 (9.52)
Puerto Meluk	1	0	0	1 (4.76)
Riosucio	1	0	1	2 (9.52)
Tadó	2	0	0	2 (9.52)
Total*	17 (81.0)	3 (14.3)	1 (4.76)	21 (100)

\*No se incluyen los seis pacientes del municipio de Quibdó, quienes recibieron el tratamiento completo.

Entre los factores que se relacionaron con la condición de muerte del paciente, se evidenció que 75% de ellos falleció antes de terminar la segunda fase del tratamiento farmacológico. Otros factores que se encontraron asociados con el fallecimiento del paciente fueron: ser indígena ( $p = 0.05$  OR 1.66), vivir en zona rural dispersa ( $p = 0.05$  OR 4.33), y ser mujer ama de casa ( $p = 0.05$  OR 2.04).

## Discusión

El presente estudio encontró que en el departamento del Chocó, para el año 2012 existió un subregistro de casos de mortalidad por tuberculosis. En sus estadísticas vitales, el DANE reportó nueve muertes a consecuencia de la enfermedad, el programa departamental de tuberculosis informó 15 casos más, y como resultado final de esta investigación se encontró que hubo 31 muertes relacionadas con tuberculosis, es decir, un subregistro de 22% si tenemos en cuenta datos del programa departamental, y de 70% si consideramos solamente los datos del DANE.<sup>9</sup>

Este tipo de subregistro en estadísticas vitales, que además no sólo se presenta con tuberculosis sino también con otras causas de muerte, ha sido medido y estimado en diferentes países; en Inglaterra se calcula que existe un 25% en el subregistro y en Brasil hasta un 39% en algunos departamentos.<sup>5,10</sup> En Colombia un estudio que evaluó la tendencia de la morbilidad y mortalidad por tuberculosis en relación con la implementación de la reforma del sector salud, estimó que las fallas en la notificación por mortalidad eran de alrededor de 24%.<sup>11</sup>

La OMS, en su informe mundial de tuberculosis del año 2012, considera que la mortalidad por TB ha disminuido en todo el mundo en 41% desde 1990, y al parecer se está en el camino correcto de alcanzar la meta mundial consistente en lograr la reducción del 50% de la mortalidad en 2015 com-

parada con la de 1990. Sin embargo, el informe menciona también que los sistemas de registro y notificación siguen presentando inconvenientes que afectan la interpretación correcta de los datos.<sup>1</sup>

En relación con la distribución de casos de la enfermedad por sexo, en las Américas la TB afecta más a los hombres que a las mujeres. En Colombia la enfermedad se presenta también más en los hombres (61%) que en las mujeres (39%), relación que se refleja igualmente en el departamento del Chocó, donde 55% de los casos se encuentra en hombres y 45% en las mujeres.<sup>12</sup> Con referencia a la mortalidad, en Colombia 61% de muertes atribuidas a TB ocurre en hombres y 39% en mujeres, mientras que este estudio demostró que en el Chocó se presentó una mayor cantidad de muertes por TB en mujeres (52%), contra 48% en hombres. Estas cifras resultan similares a estudios de mortalidad realizados en países de bajos ingresos y alta incidencia de tuberculosis, como Etiopía, Tanzania y Ruanda, donde la mayoría de muertes por TB ocurre en mujeres.<sup>13-15</sup>

Estudios realizados en España y otros países de la Comunidad Europea han encontrado que las variables que se relacionan con la condición de morir a consecuencia de tuberculosis son: ser hombre, tener tuberculosis pulmonar, estar en un nuevo tratamiento, tener VIH y ser usuario de drogas intravenosas.<sup>16,17</sup> Por otro lado, estudios realizados

en países como Tanzania y la República Democrática del Congo encontraron que las variables que se relacionan con la muerte son: haber tenido bajo peso al momento del diagnóstico (<35 kg), antecedente de haber padecido TB y ser portador de VIH; asimismo, la mayoría de muertes se presentan antes de haber terminado el tratamiento. Como dato adicional, en ninguno de estos estudios se asocia el sexo del paciente con la muerte, incluso, en Etiopía, al igual que los datos encontrados en el presente estudio, se documentó que mueren más mujeres que hombres a consecuencia de la enfermedad. De acuerdo con la OMS, en países de bajos ingresos la tuberculosis es la tercera causa de muerte en mujeres entre los 15 y 49 años.<sup>13,14,18</sup>

Los determinantes sociales, como la inequidad socioeconómica, también han sido asociados a la enfermedad y la mortalidad por tuberculosis, lo que aumenta la incidencia y disminuye la proporción de éxito de las cohortes en tratamiento.<sup>19-21</sup> Estos determinantes sociales afectan tanto a poblaciones urbanas como dispersas, en donde se ha evidenciado que un caso índice puede ocasionar que la mayoría o toda la comunidad se consideren contacto con riesgo para padecer la enfermedad, como lo describen estudios realizados en comunidades indígenas.<sup>22,23</sup> Es posible que esté sucediendo algo similar en las comunidades dispersas del departamento del Chocó, en donde un caso índice en una comunidad aislada de menos de 50 familias, termine ocasionando la presentación de varios casos en otros miembros de la comunidad que por supuesto comparten los mismos determinantes sociales y que conviven en una forma muy cercana.

Aunque no es posible identificar la razón principal por la cual el sistema no reporta la totalidad de las muertes por tuberculosis en el Chocó, se pueden mencionar algunas razones que, en conjunto, empeoran el problema del subregistro: la distribución de la población en forma dispersa, el acceso geográfico deficiente que dificulta la comunicación y la movilización del personal del programa, la ausencia de líneas telefónicas e internet en la mayoría de

las comunidades, limitaciones culturales y lingüísticas en las comunidades indígenas, así como el conflicto armado que limita la movilidad de las personas y funcionarios son, entre otros, los factores que están afectando el correcto registro de los fallecidos.<sup>23</sup> Podemos sugerir que entre los años 2008 a 2011 el programa funcionó mejor mediante la identificación y diagnóstico de los casos de tuberculosis, que realizando el seguimiento a cada paciente hasta ser dado de alta.

Es prioritario que las autoridades de salud del departamento del Chocó y el programa departamental de tuberculosis fortalezcan su capacidad de gestión, no sólo en el diagnóstico y captación de pacientes, sino también en el seguimiento y la implementación de la estrategia DOTS y en el registro del desenlace de cada paciente, incluyendo por supuesto cuando éste fallece. También es importante que el programa desarrolle estrategias para disminuir el efecto de la mortalidad, sobre todo en las comunidades indígenas que viven más alejadas de las cabeceras municipales, involucrando además de al personal de salud, a otros actores estratégicos de las comunidades, como a los gobernadores y cabildos, los promotores y los médicos tradicionales, jaibanas y yerberos. Continuar con la implementación del DOTS comunitario puede mejorar el cumplimiento del tratamiento, la curación y, por ende, disminuir la tasa tan alta de mortalidad.

#### Agradecimientos

Este proyecto fue financiado con fondos del Convenio Fondo Global COL 011 G06-T y de la Organización Internacional para las Migraciones PSPJ No. 1711 de 2012-FG 001.

Agradecemos la colaboración del personal de salud, de los cabildos indígenas y las comunidades negras e indígenas, ya que fue indispensable para la realización del proyecto.

Asimismo, la participación de la Secretaría de Salud del Chocó, el Programa de Tuberculosis del Chocó y los funcionarios de SIMIGLA y el DANE hicieron posible este proyecto.

## Referencias

1. World Health Organization (WHO), Global Tuberculosis Report 2013: WHO/HTM/TB/2013, Ginebra, WHO, 2013.
2. Glaziou, P., Falzon, D., Floyd, K. y Raviglione, M., "Global epidemiology of tuberculosis", *Semin Respir Crit Care Med*, 2013, 34 (1): 3-16.
3. Ministerio de Salud y Protección Social, Indicadores Básicos 2013, Serie Registros, Observatorios, Sistemas de Seguimiento y Salas Situacionales Nacionales en Salud, 2013.
4. World Health Organization (WHO), Country profile: Colombia, Ginebra, WHO, 2012.
5. Crofts, J.P., Pebody, R., Grant, A., Watson, J.M. y Abubakar, I., "Estimating tuberculosis case mortality in England and Wales 2001-2002", *Int J Tuberc Lung Dis*, 2008, 12: 308-313.
6. Antoine, D., French, C.E., Jones, J. y Watson J.M., "Tuberculosis treatment outcome monitoring in England, Wales and Northern Ireland for cases reported in 2001", *J Epidemiol Community Health*, 2007, 61: 302-307.
7. Sonnenberg, P., Lim, M.S.C., Dowdeswell, R.J., Field, N., Glynn, J.R. y Murray, J., "Quantifying errors in the estimation of tuberculosis mortality in a population of South African miners", *Int J Tuberc Lung Dis*, 2012; 16 (11): 1449-1454.
8. Mathers, C.D., Ma Fat, D., Inoue, M., Rao, C. y López, A.D., "Counting the dead and what they died from: an assessment of the global status of cause of death", *Bull World Health Organ*, 2005, 83: 171-177.
9. Departamento Administrativo Nacional de Estadísticas (dane), Dirección de Censos y Demografía, Estadísticas vitales. Defunciones no fetales. Disponible en: www.dane.gov.co.
10. Pinheiro, R.S., Coeli, C.M., Barreira, D. y Codenotti, S.B. "Mortality information system for identifying underreported cases of tuberculosis in Brazil", *Rev Bras Epidemiol*, 2012, 15 (3): 468-477.
11. Segura, A.M., Rey, J.J. y Arbeláez M.P., "Trends of tuberculosis related mortality and hospital discharges before and after the implementation of the health sector reform, Colombia 1985-1999", *Biomédica*, 2004, 1: 115-123.
12. Organización Panamericana de la Salud (OPS), Informe Regional 2011, *Epidemiología, control y financiamiento*, Washington, OPS, 2012.

13. Getahun, B., Ameni, G., Biadgilign, S. y Medhin, G., "Mortality and associated risk factors in a cohort of tuberculosis patients treated under DOTS programme in Addis Abeba, Ethiopia", *BMC Infectious Diseases*, 2011, 11: 127.
14. Peck, R.N., Luhanga, A., Kalluvya, M.D., Todd, J., Lugoba, S., Fitzgerald, D. y Downs, J., "Predictors of tuberculosis in the first six months after initiation of antiretroviral therapy: a case-control study", *Int J Tuberc Lung Dis*, 2011, 16: 1047-1051.
15. Uwizye, C.B., De Serres, G., Gilca, R., Schwartzman, K. y Gasana, M. "Tuberculosis may be underestimated in Rwandan women", *Int J Tuberc Lung Dis*, 2011, 15 (6): 776-781.
16. Cayla, J.A., Rodrigo, T., Ruiz-Manzano, J., Caminero, J.A., Vidal, R., García, J.M., Blanquer, R. y Casals, M., "Tuberculosis treatment adherence and fatality in Spain", *Respiratory Research*, 2009, 10: 121
17. Lefebvre, N. y Falzon, D., "Risk factors for death among tuberculosis cases: analysis of European surveillance data", *Eur Respir J*, 2008, 31: 1256-1260.
18. Henegar, C., Behets, F., Driessche, K.V., Tabala, M., Bahati, E., Bola, V. y Van Rie A., "Mortality among tuberculosis patients in the Democratic Republic of Congo", *Int J Tuberc Lung Dis*, 2012, 16: 1199-1204.
19. Rodríguez-Morales, A. y Castañeda-Hernández, D.M., "Relationships between morbidity and mortality from tuberculosis and the human development index (HDI) in Venezuela, 1998-2008", *Intern J Inf Dis*, 2012, 16: 704-705.
20. Romero Sandoval, N.C., Flores-Carrera, O.F., Sánchez-Pérez, H.J., Sánchez Pérez I., Mateo, M.M., "Pulmonary tuberculosis in an indigenous community in the mountains of Ecuador", *Int J Tuberc Lung Dis*, 2007, 11: 550-555.
21. Rios, D.P., Malacarne, J., Correa Alves, L.C., Sant'Anna, C.C., Bastos Camacho, L.A., Basta, P.C., "Tuberculose em indígenas de Amazonia brasileira: estudo epidemiológico na região do Alto Rio Negro", *Rev Panam Salud Pública*, 2013, 33: 22-29.
22. Tollefson, D., Bloss, E., Fanning, A., Redd, J.T., Barker, K. y McCray, E., "Burden of tuberculosis in indigenous peoples globally: a systematic review", *Int J Tuberc Lung Dis*, 2013.
23. Hernández Sarmiento, J.M., Dávila Osorio, V.L., Martínez Sánchez, L.M., Restrepo Serna, L., Grajales Ospina, D.C., Toro Montoya, A.E. *et al.*, "Tuberculosis in indigenous communities of Antioquia, Colombia: epidemiology and beliefs", *J Immigr Minor Health*, 2013, 15: 10-16.

Torres Erazo, Darwin\*  
 Domínguez Méndez, Jessica\*  
 Buenfil Vera, Leydi\*\*  
 Cícero Ancona, Miguel\*

## Características clínicas y microbiológicas de pacientes con infecciones asociadas a los cuidados de la salud en un hospital de alta especialidad de Yucatán

## Clinical and microbiological characteristics of patients with health care associated infections in a high specialized hospital in Yucatan

Fecha de aceptación: febrero 2018

### Resumen

Las infecciones asociadas a los cuidados de la salud (IACS), anteriormente denominadas nosocomiales, representan un importante problema de salud pública y hospitalaria. Se presenta el patrón de las infecciones nosocomiales registradas durante el año 2015 en un hospital regional de alta especialidad de Yucatán.

**MATERIAL Y MÉTODO.** De forma prospectiva, se realizó el registro y documentación de las infecciones asociadas a los cuidados de la salud de acuerdo con los criterios de la NOM-045. Se obtuvieron los datos demográficos y de identificación de los pacientes, factores de riesgo, localización de la infección, microorganismos aislados y perfil de resistencia/susceptibilidad a los antibióticos. Los datos se presentan con estadística descriptiva.

**RESULTADOS.** De enero a diciembre de 2015 se registraron 211 casos de IACS, de los cuales 41.3% (88) correspondieron a mujeres y la edad promedio de todos los pacientes fue de 52 años. La tasa promedio de IACS para el hospital fue de 4.9% durante 2015, y las localizaciones más frecuentes fueron: sitio quirúrgico, neumonía asociada a la ventilación mecánica e infección de vías urinarias relacionadas con la sonda urinaria. Los servicios con más IACS acumuladas fueron: UCI-Adultos, Medicina Interna, Cirugía General y Cardiología. Se lograron 236 aislamientos bacterianos, de los cuales 37 corresponden a *Pseudomonas aeruginosa*, 33 a *Escherichia coli*, 31 a *Staphylococcus aureus*, 26 a *Klebsiella pneumoniae* y 11 a cepas BLEE de *E. coli*. Sólo un aislamiento correspondió a *Pseudomonas aeruginosa* extensamente drogo-resistente. Entre los hongos, el aislamiento más común fue de *Candida albicans*. Hubo una tendencia lineal hacia el descenso de la tasa por 100 egresos y de la tasa por mil días de estancia al comparar 2015 con 2014.

**DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.** En este hospital la tasa de IACS se encuentra por debajo de la tasa nacional de referencia. Las características clínicas de los pacientes, la localización de las infecciones y los microorganismos aislados son similares a las descritas en otras instituciones.

**Palabras clave:** infecciones asociadas a los cuidados de la salud, infecciones nosocomiales, resistencia antimicrobiana.

### Abstract

Health care associated infections (HCAI), formerly known as nosocomial infections, represent an important public health and hospital problem. The pattern of nosocomial infections recorded during 2015 in a high specialty regional hospital of Yucatan is presented.

**MATERIAL AND METHOD.** Registration of health care associated infections was performed prospectively according to the criteria of NOM-045. We obtained the demographic and identification data of the patients, risk factors, location of the infection, isolated microorganisms and profile of resistance/susceptibility to antibiotics. The data is presented with descriptive statistics.

**RESULTS.** From January to December 2015 there were 211 cases of HCAI, of which 41.3% (88) corresponded to women, the average age of all patients was 52 years. The average rate of HCAI for the hospital was 4.9% during 2015 and the most frequent locations were: surgical site, pneumonia associated with mechanical ventilation and urinary tract infection associated with urinary catheter. The services with the most HCAI accumulated were: UCI-Adults, Internal Medicine, General Surgery and Cardiology. We obtained 236 bacterial isolates of which 37 corresponded to *Pseudomonas aeruginosa*, 33 to *Escherichia coli*, 31 to *Staphylococcus aureus*, 26 to *Klebsiella pneumoniae* and 11 to ESBL strains of *E. coli*. Only one isolate corresponded to extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. Among the fungi, the most common isolate was *Candida albicans*. There was a linear tendency towards the decrease of the rate for 100 expenses and the rate for one thousand days of stay when comparing 2015 with 2014.

**DISCUSSION AND CONCLUSIONS.** The HCAI rate in this hospital is below the national reference rate. The clinical characteristics of the patients, the location of the infections and the isolated microorganisms are similar to those described in other institutions.

**Keywords:** infections associated with health care, antimicrobial resistance, nosocomial infections.

\* Unidad de Vigilancia Epidemiológica, Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán

\*\* Enfermera especialista en salud pública, Unidad de Vigilancia Epidemiológica, Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán

Correspondencia: Dr. Darwin Torres Erazo

Dirección electrónica: darwintorresera@yahoo.com.mx

Unidad de Infectología y Vigilancia Epidemiológica  
 Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán  
 Calle 7 núm. 433, Fracc. Altabrisa, C.P. 97130, Mérida, Yucatán, México

Teléfono: (999) 942 7600, ext. 51213

## Introducción

Las infecciones asociadas a los cuidados de la salud (IACS), anteriormente denominadas nosocomiales o intrahospitalarias, continúan siendo un importante problema de salud pública e institucional, tanto por su prevalencia como por sus características clínicas o epidemiológicas.<sup>1,2</sup>

El efecto de estas infecciones ha sido dramático para los pacientes porque condicionan una mayor necesidad de estancia hospitalaria, de procedimientos diagnósticos y terapéuticos e incluso mayor mortalidad; pero también se han traducido en problemas importantes para los hospitales porque implican costos elevados, mayor utilización de insumos como antimicrobianos, y más posibilidad de generar resistencia bacteriana.<sup>2-6</sup> Esto ha dado lugar a que, en la actualidad, la identificación de una infección asociada a los cuidados de la salud no sólo se considere como un evento adverso para el paciente, sino que también se ha convertido en un parámetro de la calidad de atención que se ofrece dentro de los hospitales y las instituciones de salud.<sup>6-8</sup>

Tomando en cuenta este antecedente y con base en la información publicada que resalta la importancia de conocer, prevenir y controlar las infecciones asociadas a los cuidados de la salud en las instituciones,<sup>2,9</sup> en el Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán (HRAEPY) se decidió conocer las características clínicas, epidemiológicas y microbiológicas de las IACS documentadas en el año 2015, con el fin de dirigir las estrategias de control y vigilancia hacia objetivos específicos que permitan mejorar y/o limitar el efecto de estas infecciones dentro del hospital.

## Material y método

Se creó una base de datos en Excel para el registro de las IACS que se presentaron durante el año 2015 en el HRAEPY. Se recabó la información demográfica, se hizo la identificación de los pacientes, los factores de riesgo, la localización de la infección, los microorganismos aislados y el perfil de resistencia a los antimicrobianos obtenido a partir de los reportes de cultivos realizados en el laboratorio de microbiología del hospital.

La información se obtuvo prospectivamente mediante una pesquisa activa diaria en la que el equipo médico y de enfermería tomó información del expediente clínico y visitó físicamente a los pacientes en las áreas de hospitalización, cuidados intensivos (pediátricos y de adultos), admisión continua y hemodiálisis en busca de una probable infección intrahospitalaria. Cuando se identificó alguna que cumplía con el criterio de infección nosocomial que establece la Norma Oficial Mexicana 045 para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de las infecciones nosocomiales,<sup>10</sup> se registró en el formato de pesquisa y se sometió a validación por dos observadores independientes (infectólogo y/o epidemiólogo) para confirmar o descartar que se trató de una IACS y posteriormente se registró en la base de Excel.

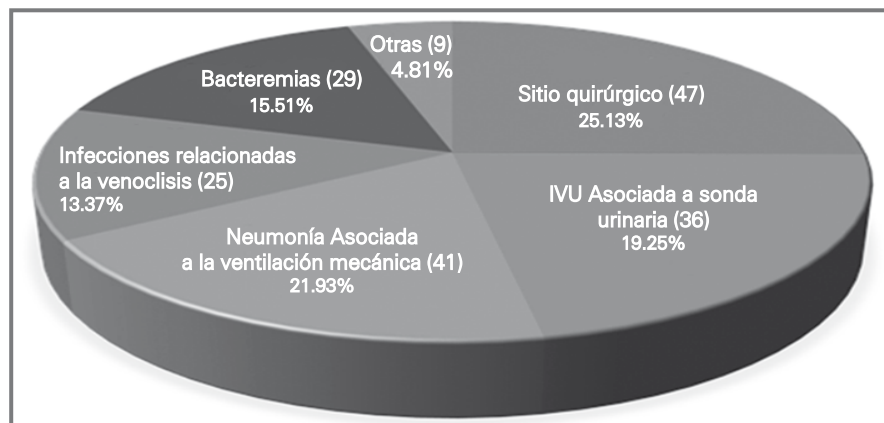
Con los datos obtenidos, se hizo una descripción estadística de la información referente a las IACS en el HRAEPY mediante el paquete estadístico de Excel. El análisis se realizó con estadística descriptiva.

## Resultados

El HRAEPY, ubicado en la ciudad de Mérida, Yucatán, tiene actualmente 138 camas censables. De enero a diciembre de 2015 se registraron 211 casos de IACS, la mayoría de las cuales, 123 (58.2%), se presentaron en hombres y 89 (42.1%) en mujeres. Casi la totalidad de quienes contrajeron IACS fueron pacientes propios del HRAEPY y procedentes de la ciudad de Mérida. Sólo un pequeño número fueron originarios de otros hospitales o ciudades, como el Hospital O'Horan de Mérida (2), el Hospital Jesús Kumate de Cancún (7), hospitales privados (2), el Hospital General de Ciudad del Carmen, Campeche (1), el Hospital General de Cozumel (1) y el Hospital General de Playa del Carmen (1). La media de edad de todos los pacientes con IACS fue de 52 años (DE:  $\pm$  21.7), aunque la distribución de los casos por grupo de edad mostró un franco predominio entre los mayores de 65 años.

En el HRAEPY la tasa promedio de IACS fue de 4.9% por 100 egresos durante el año 2015, y las tres localizaciones más frecuentes fueron: sitio quirúrgico, neumonía asociada a la ventilación mecánica e infecciones de vías urinarias (IVUs) asociadas a sonda urinaria. Otras infecciones también alcanzaron un porcentaje significativo entre las localizaciones de IACS (gráfica 1).

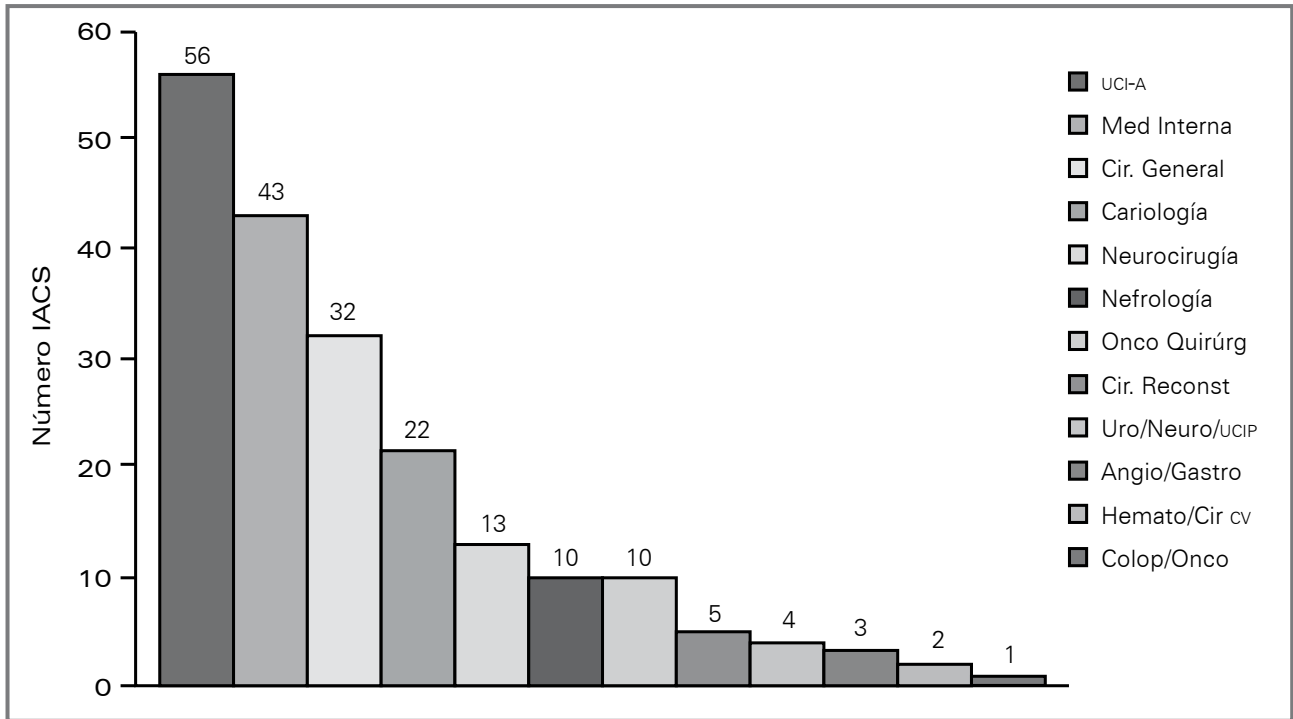
**Gráfica 1**  
Localizaciones más frecuentes de las IACS en el HRAEPY durante 2015



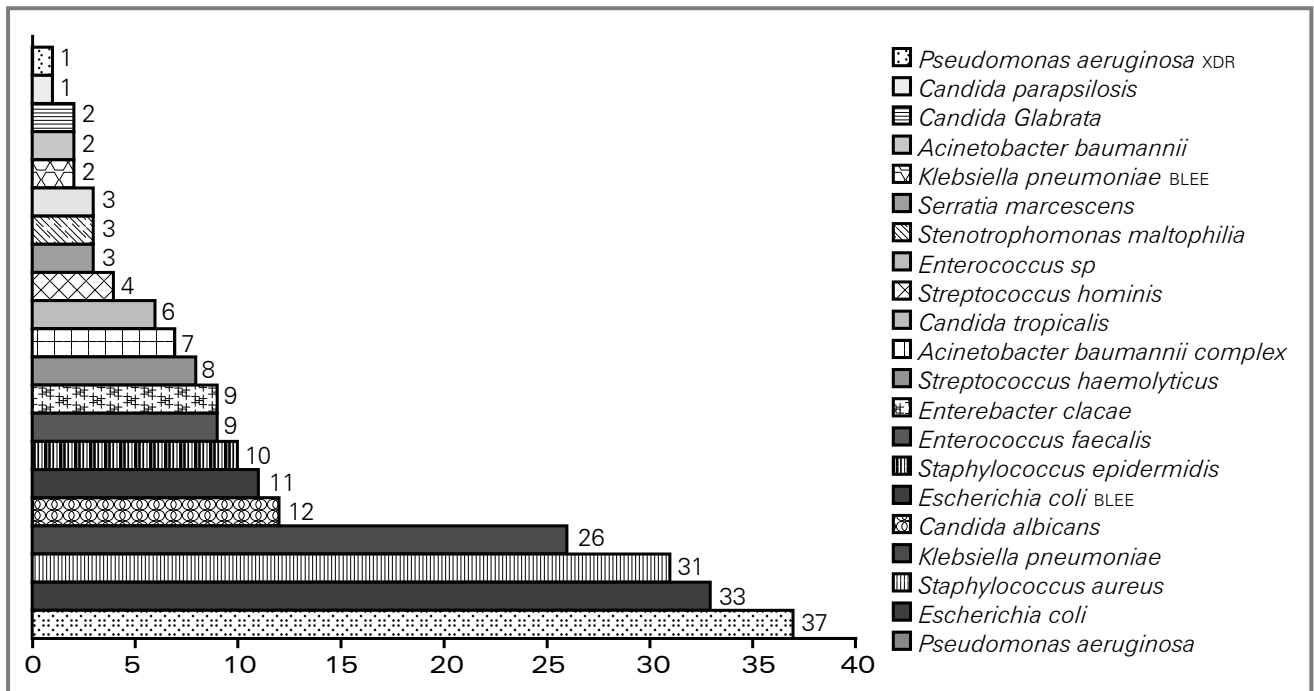
La localización "Otras" incluye: meningitis y ventriculitis post-neuroquirúrgicas, endocarditis, IVUs relacionadas con procesos uroendoscópicos, infecciones del sitio de inserción de catéter Mahurkar e infecciones asociadas con procedimientos específicos (por ejemplo, paracentesis).

Los servicios con más IACS acumuladas fueron UCI-Adultos, Medicina Interna, Cirugía General y Cardiología; no obstante, otras áreas tanto clínicas como quirúrgicas contribuyeron con diferentes números a las IACS documentadas en el hospital, como se muestra en la gráfica 2.

**Gráfica 2**  
Número acumulado de IACS por servicios/departamentos del HRAEPY durante 2015



**Gráfica 3**  
Distribución de gérmenes aislados en IACS del HRAEPY 2015



Al hacer el comparativo de IACS de 2015 con las de 2014 se evidenció una tendencia lineal hacia el descenso de la tasa por 100 egresos, así como de la tasa por mil días de estancia.

Se logró un total de 236 aislamientos bacterianos en muestras de pacientes con IACS, de los cuales 37 correspondieron a *Pseudomonas aeruginosa*, 33 a *Escherichia coli*, 31 a *Staphylococcus aureus* y 26 a *Klebsiella pneumoniae*, y que representan a los cuatro gérmenes más frecuentemente aislados en pacientes con IACS. Los aislamientos también permitieron documentar 11 cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) de *E. coli*, todas productoras de betalactamasa CTX-M. Sólo un aislamiento correspondió a *Pseudomonas aeruginosa* extensamente drogo-resistente. Entre los hongos el aislamiento más común fue de *Candida albicans*. Otros microorganismos aislados en IACS también se muestran en la gráfica 3.

El análisis del perfil de resistencia de las cuatro principales bacterias aisladas en las IACS del HRAEPY mostró que existe un porcentaje significativo de resistencia a cefalosporinas entre los gram negativos, como *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*, particularmente para ceftriaxona, ya que tuvieron resistencia de 62.5 y 85%, respectivamente. De forma paralela, la resistencia a quinolonas (ciprofloxacino) entre los aislamientos de *E. coli* fue de 85%, pero sólo de 6% entre los aislamientos de *P. aeruginosa*, cuyo porcentaje fue similar para penicilinas antipseudomónicas, como piperacilina/tazobactam. En relación con *Staphylococcus aureus* aislado en las IACS, la resistencia a oxacilina fue de 66.2%, pero sólo de 3.7% para vancomicina y trimetoprim/sulfametoxazol. Las tasas de resistencia a otros antibióticos de los cuatro principales microorganismos aislados en IACS del HRAEPY se muestran en el cuadro 1. Todos los aislamientos micológicos mostraron desarrollo de cepas de *Candida* spp. que fueron sensibles a todos los antimicóticos y no se documentó ningún aislamiento con resistencia.

Cuadro 1

Porcentaje de resistencia antibiótica de los principales microorganismos aislados en IACS del HRAEPY durante 2015

Microorganismo	Antibióticos*													
	AMP	SAM	ATM	CRO	CIP	FEP	CLI	ERI	GEN	IMP/MEM	OXA	TZP	SXT	VAN
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		13.3		23.3	6.6	13.3				13.3		6.6		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		56.2	37.5	62.5	18.7	6.2			31.2	12.5				
<i>Escherichia coli</i>	21.4	43.0		85.0	85.0				22.5					
<i>Staphylococcus aureus</i>							51.8	25.9			66.2		3.5	3.7

\*Antibióticos de acuerdo con las abreviaturas establecidas por la red WHONET de la OMS/OPS.

AMP: ampicilina, SAM: ampicilina/sulbactam, ATM: aztreonam, CRO: ceftriaxona, CIP: ciprofloxacino, FEP: cefepime, CLI: clindamicina, ERI: eritromicina, GEN: gentamicina, IMP: imipenem, MEM: meropenem, OXA: oxacilina, TZP: piperacilina/tazobactam, SXT: trimetoprim/sulfametoxazol, VAN: vancomicina.

Fuente: Pan American Health Organization (PAHO), "Annual report of the network for monitoring/surveillance of antibiotic resistance and health care associated infections", Rev Patol Trop, 2014, 43 (2): 1-102.

## Discusión

El conocimiento del patrón clínico/microbiológico de las infecciones asociadas a los cuidados de la salud y su efecto en cada unidad hospitalaria o institución, es fundamental para la implementación de medidas y estrategias que permitan su control y se traduzcan en recomendaciones de vigilancia y control intrahospitalario.<sup>1,6</sup>

En México, durante 2015 la Red Hospitalaria de Vigilancia Epidemiológica (RHOVE)<sup>11</sup> reportó una tasa global de incidencia de IACS de 4.7 por 100 egresos, lo que se tradujo en un incremento de 3.7% en comparación con el año 2014, y las tres principales IACS documentadas en el ámbito nacional fueron las infecciones del torrente sanguíneo, neumonías e infecciones de vías urinarias, las cuales también prevalecieron en los institutos nacionales y otros hospitales de alta especialidad.<sup>11</sup> Esta información contrasta con los resultados

de este trabajo, ya que muestran que las infecciones asociadas a los cuidados de la salud en el HRAEPY se han mantenido en una tasa promedio que no ha superado el 5%, lo cual es similar a lo reportado en todo el país por la RHOVE en 2015, pero es mucho menor que la tasa de IACS documentadas en hospitales de alta especialidad (5.2 por 100 egresos), y los tipos/sitios de infección difieren parcialmente de lo reportado en otros hospitales o institutos nacionales, donde las principales IACS corresponden a infecciones del torrente sanguíneo e infecciones de vías urinarias.<sup>11,12</sup>

Los factores de riesgo para el desarrollo de IACS son muy similares en todos los pacientes e instituciones, y están relacionados con características específicas del huésped. En este trabajo, los pacientes mayores de 65 años fueron el grupo de edad más afectado, quizás por la mayor prevalencia de

comorbilidades, que en esta población incrementa el riesgo de adquirir una IACS,<sup>13,14</sup> y otro aspecto interesante, también fueron más frecuentes en hombres que en mujeres, sin que se haya encontrado una justificación particular para esta diferencia.

El conocimiento del hospital y el lugar de procedencia de los pacientes con IACS tuvo interés para nuestra investigación, debido a que esta información permitía hacer una inferencia empírica del probable microorganismo causante de la IACS (por ejemplo, el Hospital General de Cancún = *Pseudomonas aeruginosa* MDR), y en consecuencia tomar las precauciones de aislamiento necesario así como de tratamiento empírico. Las localizaciones y servicios donde se documentaron las IACS de este trabajo, fueron similares a las reportadas en otras publicaciones internacionales<sup>15</sup> y no difieren de las descritas en instituciones mexicanas.<sup>12</sup> No obstante, es importante recalcar que estos hallazgos son dinámicos y diferentes para cada hospital, por lo que no es posible hacer una generalización.

En cuanto al perfil microbiológico y de resistencia reportado aquí, se pone de manifiesto una condición de interés epidemiológico por el hecho de que las IACS en el HRAEPY están dominadas por gérmenes gram negativos. Este hallazgo es similar con lo publicado en la literatura internacional<sup>16</sup> y no está distante de lo reportado en el ámbito nacional,<sup>11</sup> donde también los gram negativos son causantes del mayor número de IACS. Cabe hacer notar que en el HRAEPY, las IACS causadas por *Staphylococcus aureus* (sobre todo oxacilino resistente) están en cuarto lugar y en este momento no representan un problema significativo para nuestra institución.

El hallazgo que cobra interés en nuestro estudio es el aislamiento de cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), ya que el efecto clínico y epidemiológico de estos microorganismos es alto por el hecho de que las infecciones por bacterias resistentes a los antibióticos incrementan la morbilidad, la mortalidad y los costos de atención hospitalaria.<sup>17,18</sup> El hecho de que todas las cepas BLEE aisladas de IACS en nuestro hospital sean *E. coli*, tiene particular importancia por la evidencia existente de que el mayor predictor significativo de muerte por este microorganismo fue la terapia antimicrobiana inicial inadecuada.<sup>19</sup> Éste es un factor que también puede estar influyendo de manera significativa en la resistencia bacteriana encontrada en los otros microorganismos responsables de IACS en el HRAEPY, y demanda una estrategia inmediata de atención que permita mejorar los hábitos de prescripción y el uso racional/responsable de los antibióticos, como lo sugieren las instituciones de salud a nivel mundial,<sup>20,21</sup> ya que el uso de cefalosporinas

de tercera generación es una práctica extendida entre los médicos del HRAEPY y sin duda está contribuyendo a las altas tasas de resistencia de las enterobacterias a las cefalosporinas, como lo sugieren algunos estudios.<sup>22,23</sup>

Finalmente, otro de los resultados de interés de este trabajo está relacionado con el bajo porcentaje de resistencia a ciprofloxacino expresado por *Pseudomonas aeruginosa* aislada en las IACS de nuestro hospital, considerando que este gram negativo exhibe las tasas más altas de resistencia a fluoroquinolonas, que pueden alcanzar rangos de 20 a 35% para ciprofloxacino y levofloxacino.<sup>24</sup> Es probable que este hallazgo se deba, por un lado, a la baja tasa de IACS existente en el hospital y, por otro, a la poca frecuencia de uso de quinolonas en nuestra institución, lo que nos obligará a "cuidar" esta alternativa terapéutica en el HRAEPY para evitar que se haga uso irresponsable de este antibiótico con la consecuente generación de resistencia. Esta estrategia también se aplicará para vancomicina y trimetoprim/sulfametoxazol frente a *Staphylococcus aureus* oxacilino-resistente, toda vez que este microorganismo mostró tasas de alta susceptibilidad a estos antibióticos.

En conclusión, el efecto de las infecciones asociadas a los cuidados de la salud es muy alto por sus consecuencias en la estancia hospitalaria, la discapacidad que puede generar, la elevada resistencia bacteriana a los antibióticos y el significativo peso financiero para las instituciones, los pacientes y sus familias. El conocimiento de las características clínicas/epidemiológicas y microbiológicas de las IACS en las instituciones motiva el fortalecimiento de las estrategias adicionales dentro del hospital, a fin de establecer medidas de control más estrictas a largo plazo. Si bien este trabajo tiene limitaciones ya que se trata de un estudio descriptivo, la información obtenida ha sido el pilar para proponer nuevas medidas de control de las IACS dentro del hospital (como el plan de optimización y uso responsable de los antibióticos) y nos dará la posibilidad de mejorar los estándares de atención que influyan directamente en la calidad de la atención que se ofrece en nuestra institución.

#### Agradecimientos

Queremos hacer patente nuestro agradecimiento a la doctora Wendy Karina Álvarez Manzanero y a la licenciada en salud pública Mónica Evelyn Sandoval Balbuena por sus aportaciones y apoyo durante la realización de este proyecto.

#### Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

## Referencias

- Sydnor, E.R.M. y Pearl, T.M., "Hospital epidemiology and infection control in acute-care settings", *Clin Microbiol Rev*, 2011, 24 (1): 141-173.
- Cardo, D., Dennehy, P.H., Halverson, P., Fishman, N., Kohn, M., Murphy, C.L. y Whitley, L.J., "Moving toward elimination of healthcare-associated infections: a call to action", *Am J Infect Control*, 2010, 38: 671-675.
- Chen, Y.Y., Chou, Y.C. y Chou, P., "Impact of nosocomial infection on cost of illness and length of stay in intensive care units", *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2005, 26: 281-287.
- Ponce de León, S., "El problema de las infecciones hospitalarias", en Macías, A. y De la Torre, A. (eds.), *Manual para la prevención y el control de infecciones asociadas al cuidado de la salud*, 1ª ed., México, Intersistemas, 2014. pp. 17-19.
- Arreguín, R., González, R. y De la Torre, A., "Infecciones adquiridas en los hospitales. ¿Cuánto cuestan y cómo



- se calcula?", *Revista Digital Universitaria*, 2012, 13 (9): 1-10, disponible en: <http://www.revista.unam.mx/vol.13/num9/art88/index.html>.
6. Olaechea, P.M., Insausti, J., Blanco, A. y Luque, P., "Epidemiología e impacto de las infecciones nosocomiales", *Med Intensiva*, 2010, 34 (4): 256-267.
  7. World Health Organization, *Prevention of hospital-acquired infections. A practical guide*, Ducel, G., Fabry J. y Nicolle, L. (eds.), 2ª ed., Ginebra, 2002, pp. 4-62.
  8. Delpiano, L., "Infecciones asociadas a la atención de salud: de Semmelweis a nuestros días, una historia de logros y desafíos", *Medwave*, 2011, (11) doi: 10.5867/medwave.2011.11.5256.
  9. González Miranda, L. y Miranda Novales, G., "La importancia del comité de prevención y control de infecciones nosocomiales", *Enf Inf Microbiol*, 2006, 26 (3): 82-85.
  10. Secretaría de Salud, "Norma Oficial Mexicana (NOM-045-SSA2-2005), para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de las infecciones nosocomiales", *Diario Oficial de la Federación*, 20/09/2009, disponible en: [http://dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5120943&fecha=20/11/2009](http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5120943&fecha=20/11/2009).
  11. Red Hospitalaria de Vigilancia Epidemiológica, Informe anual 2014, Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Salud, 2016, México. Disponible en: [www.epidemiologia.salud.gob.mx](http://www.epidemiologia.salud.gob.mx). (Consultado: 27 de septiembre de 2016).
  12. Secretaría de Salud, Dirección General de Evaluación del Desempeño, "Medición de la prevalencia de infecciones nosocomiales en hospitales generales de las principales instituciones públicas de salud", Informe documental en extenso, 2011: 3-67.
  13. Taylor, M.E. y Oppenheim, B.A., "Hospital-acquired infection in elderly patients", *J. Hosp. Infect.*, 1998, 38: 245-260.
  14. Ferguson, J.K., Preventing healthcare-associated infection: risks, health care systems and behavior", *Intern Med*, 2009, 39: 574-581.
  15. Wenzel, R.P., "Importance of infection control", en Bearman, G.M.L., Stevens, M., Edmond, M. y Wenzel, R., para la International Society for Infectious Diseases, *A guide to infection control in the hospital*, 5ª ed., Brookline, MA, 2014, pp. 1-5.
  16. Peleg, A.Y. y Hooper, D.C., "Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria", *N Engl J Med*, 2010, 362 (19): 1804-1813.
  17. Cosgrove, S.E., "The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs", *Clin Infect Dis*, 2006, 42 (Suppl. 2): S82-S89.
  18. Schwaber, M.J., Navon-Venezia, S., Kaye, K.S. et al., "Clinical and economic impact of bacteremia with extended-spectrum-B-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*", *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, 50 (4): 1257-1262.
  19. Oteo, J., Pérez-Vázquez, M. y Campos, J., "Extended-spectrum B-lactamase producing *Escherichia coli*: changing epidemiology and clinical impact", *Curr Opin Infect Dis*, 2010, 23: 320-326.
  20. World Health Organization, "Step-by-step approach for development and implementation of hospital antibiotic policy and standard treatment guidelines", 2011: 35-39.
  21. Hamilton, K.W. y Fishman, N.O., "Antimicrobial stewardship interventions: thinking inside and outside the box", *Infect Dis Clin N Am*, 2014, 28: 301-313.
  22. Muller, A., López-Lozano, J.M., Bertrand, X. y Talon, D., "Relationship between ceftriaxone use and resistance to third-generation cephalosporins among clinical strains of *Enterobacter cloacae*", *J Antimicrobial Chemother*, 2004, 54 (1): 173-177.
  23. Davies, J. y Davies, D., "Origins and evolution of antibiotic resistance", *Microbiol Mol Biol Rev*, 2010, 74 (3): 417-433.
  24. Lister, P.D., Wolter, D.J. y Hanson, N.D., "Antibacterial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: clinical impact and complex regulation of chromosomally encoded resistance mechanisms", *Clin Microbiol Rev*, 2009, 22 (4): 582-610.

Luis Traviezo Valles

## Reporte breve *Trichomonas hominis* fagocitando a *Blastocystis* sp. en muestras de materia fecal de indígenas waraos, Venezuela

## Brief report *Trichomonas hominis* phagocytizing *Blastocystis* sp. in fecal samples of indigenous Waraos, Venezuela

Fecha de aceptación: abril 2018

En un operativo asistencial, social y de investigación realizado gratuitamente para pacientes de la etnia warao de la comunidad de Nabasanuka, en una zona selvática del noreste del estado Delta Amacuro, Venezuela, en el estudio coproparasitológico de 50 muestras de materia fecal, utilizando las técnicas de solución salina, lugol y Kato, se encontró una alta prevalencia de *Endolimax nana* (59% de las muestras analizadas) y de *Blastocystis* sp. (57%), donde la primera presentó una mayor frecuencia de *Blastocystis* sp., lo cual era contrario a lo normalmente citado en referencias nacionales<sup>1,2</sup> e internacionales.<sup>3,4</sup> Habitualmente la relación entre estos dos parásitos es a favor (mayor frecuencia) de *Blastocystis* sp. (*Bh*) sobre *Endolimax nana* (*En*). Esta característica "particular" se acompañó de otro hallazgo interesante en el mismo grupo: la presencia de una gran cantidad de muestras con *Trichomonas hominis* (*Pentatrichomonas hominis*). En 9/50 (18%) muestras se observaron los trofozoitos con su característico movimiento vibratorio. En la literatura se describe, en condiciones de laboratorio y con imágenes de respaldo, la acción predatoria de *Trichomonas hominis* (*Th*) sobre *Blastocystis* sp.,<sup>5</sup> lo que llevó a investigar si existía alguna relación entre estas dos características observadas en ambos parásitos.

En las muestras de los nueve pacientes waraos que presentaron *Th*, se encontró que en seis de ellas no estaba

presente *Bh* como parásito asociado, mientras que en los otros tres pacientes, donde coexistían ambas especies, la presencia de *Bh* era muy escasa (0 a 1 parásitos por campo). En contraste, en el resto de las muestras con *Bh*, "sin la presencia de *Th*" (26 de 29), *Blastocystis* sp. se observó en cantidades de moderado a abundante (1 a 11 por campo). Tomando en cuenta que todos los pacientes que presentaron *Th* estaban poliparasitados con entre tres y siete especies de enteroparásitos distintos (tenían todas las oportunidades de tener también *Bh*), y que cuando se hizo el análisis estadístico aplicando chi cuadrado (programa SPSS para Windows versión 18.0) para investigar si existía asociación entre la presencia de *Trichomonas hominis* y la ausencia de *Blastocystis* sp., resultando que "sí" era significativa, entonces se podría inferir que en los pacientes de esta comunidad selvática la presencia de *Trichomonas hominis* desencadena una acción predatoria/inhibitoria sobre *Blastocystis* sp., lo cual origina una disminución de los valores reales que debería presentar este último (*Bh*).

Para estudios futuros queda determinar si este comportamiento es característico de esta especie (*Th*) en general o, por el contrario, está presente sólo en algunas cepas en particular, si es influenciada por elementos ambientales y nutricionales o está condicionada por mecanismos físicos, biológicos o bioquímicos particulares.

## Referencias

- Galíndez, A., Cárdenas, E., Traviezo Valles, L., "Blastocystis sp., un protozooario endémico en el estado Lara, Venezuela", *Boletín Médico de Postgrado*, 2016, 32 (1): 70-72.
- Cazorla, D., Acosta, M. y Morales, P., "Aspectos epidemiológicos de coccidiosis intestinales en comunidad rural de la Península de Paraguaná, estado Falcón, Venezuela", *Rev Univ Ind Santander Salud*, 2018, 50 (1): 67-78.
- Assavapongpaiboon, B., Bunkasem, U., Sanprasert, V. y Nuchprayoon, S., "A cross-sectional study on intestinal parasitic infections in children in suburban public primary schools, Saraburi, the central region of Thailand", *Am J Trop Med Hyg*, 2018, 98 (3): 763-767.
- Mahmoudvand, H., Taei, N., Faraji Goodarzi, M. y Ebrahimzadeh, F., "Prevalence and risk factors of intestinal protozoan infections in children (2-15 yr old) from Lorestan Province, western Iran", *Tropical Biomedicine*, 2018, 35 (1): 259-266.
- Zerpa, R., Huiza, A., Paucar, C., Espinoza, Y. y Cabezas, C., "Capacidad predatoria de trofozoitos de *Trichomonas hominis* para destruir y/o fagocitar a *Blastocystis hominis*", *Rev Peru Med Exp Salud Pública*, 2016, 33 (1): 168-170.

Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado (UCLA), Barquisimeto, Venezuela.

Fundación Na' Warao, Barquisimeto, Venezuela.

Correspondencia: Luis Traviezo Valles

Dirección electrónica: luisetrviezo@hotmail.com

Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado (UCLA)

Decanato de Ciencias de la Salud, Sección de Parasitología Médica Barquisimeto, Venezuela.

Dueñas Carrera, Santiago\*  
 Acosta Rivero, Nelson\*  
 Morales Grillo, Juan\*  
 García Ferrera, Waldo O.\*\*

## Biología molecular del virus de la hepatitis c | Hepatitis c virus molecular biology

Fecha de aceptación: enero 2018

### Resumen

El virus de la hepatitis c (VHC) es un virus de ARN de cadena simple, de polaridad positiva, que se clasifica dentro del género *Hepacivirus* de la familia *Flaviviridae*. Los aislamientos del VHC pueden separarse en, al menos, seis tipos principales, subdivididos en más de 50 subtipos. En esta revisión se describen las características del genoma y de las proteínas, la heterogeneidad y el ciclo del VHC.

**Palabras clave:** *virus de hepatitis c, biología molecular, heterogeneidad viral.*

### Abstract

HCV is a simple chain RNA virus, positive polarity, classified within *Hepacivirus* genus, *Flaviviridae* family. Isolates of HCV can be separated into at least six main types, subdivided into more than 50 subtypes. This review describes the characteristics of the genome and proteins, heterogeneity and the cycle of HCV.

**Keywords:** *hepatitis c virus, molecular biology, viral heterogeneity.*

## Biología molecular del virus de la hepatitis c

### Características del genoma y de las proteínas virales

El VHC es un virus de ARN de cadena simple, de polaridad positiva, que se clasifica dentro del género *Hepacivirus* de la familia *Flaviviridae*.<sup>1</sup> En el virión, la cadena simple de ARN está protegida por una cápsida proteica, que a su vez está cubierta por una envoltura, como demuestra el hecho de ser sensible al cloroformo.<sup>2</sup> La envoltura viral está compuesta por elementos virales y del hospedero.

Se ha demostrado la presencia de partículas icosaédricas de 50-75 nm, aproximadamente, y otras más pequeñas de 30-35 nm o 45-55 nm en estudios de microscopía electrónica de partículas de VHC en suero, extracto de hígado o en líneas de células B o T humanas, infectadas de manera ineficiente con suero de VHC *in vitro*.<sup>3-5</sup> Los análisis demostraron que la densidad de los viriones del VHC puede variar considerablemente desde 1.03 a 1.20 g/mL.<sup>4</sup>

El genoma del VHC consta de aproximadamente 9.6 kb. Los primeros 341 nucleótidos (nt) constituyen la región 5' no traducida que forma estructuras secundarias y terciarias estables. Este fragmento es muy conservado, muestra más

de 90% de identidad de secuencia nucleotídica entre 81 aislamientos diferentes.<sup>6</sup> Esta región contiene múltiples codones AUG antes del sitio de inicio de la traducción, así como regiones que intervienen en la replicación y en la traducción. Tal es el caso de los elementos que funcionan como sitio interno de entrada al ribosoma y que, por tanto, diferencian la traducción del genoma viral de la que tiene lugar para los ARNm celulares.<sup>7</sup> El sitio interno de entrada al ribosoma elimina la necesidad de una estructura 5'cap o de un extremo 5' libre en el mensajero de traducción. El sitio interno de entrada al ribosoma comprende los nt del 44 al 354 del genoma viral, solapándose con los primeros 13 nt de la región codificante. A continuación de la región 5' no traducida, el genoma del VHC contiene un marco abierto de lectura que codifica una poliproteína de aproximadamente 3 mil aminoácidos (aa). Este precursor proteico es procesado cotraduccionalmente y postraduccionalmente por una combinación de proteasas virales y del hospedero,<sup>8</sup> rindiendo al menos 10 proteínas individuales (figura 1). Del extremo N-terminal al C-terminal se ubican las proteínas: C, E1, E2, p7 (proteínas estructurales), NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B (proteínas no estructurales).<sup>9</sup>

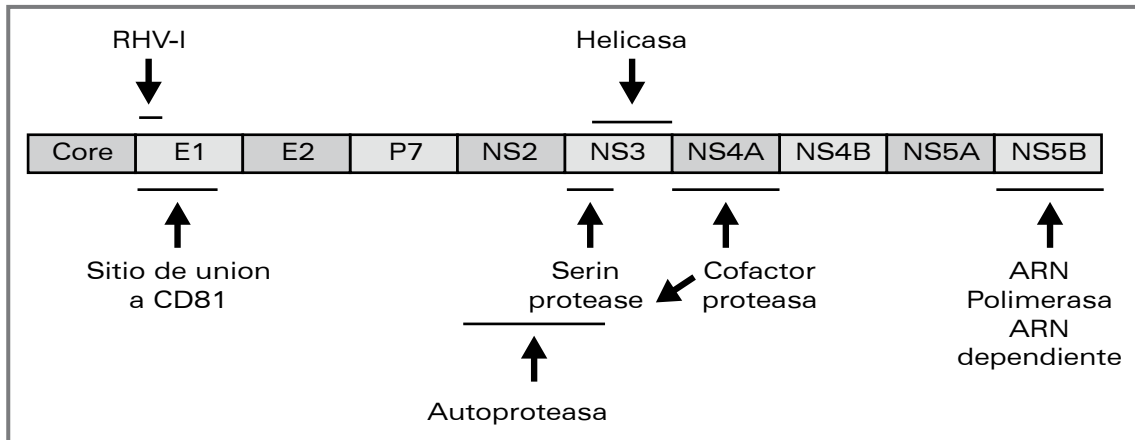
\*Departamento de Vacunas, Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, La Habana, Cuba

\*\* Jefe del Departamento de Gastroenterología, Sección Hepatología, Hospital Universitario Calixto García, La Habana, Cuba

Correspondencia: Dr. Waldo O. García Ferrera  
 Departamento de Gastroenterología, Hospital Universitario Calixto García, La Habana, Cuba.

Dirección electrónica: waldogferrera63@yahoo.com

Figura 1  
Representación esquemática de la poliproteína del vhc



La glicoproteína E1 forma parte de la envoltura del virión y consta de 192 aa (del 192 al 383) con una talla de 32-35 kDa. Posee un péptido señal, seguido de una secuencia de corte en su extremo aminoterminal. Su extremo carboxílico es hidrofóbico y tiene dos secuencias homólogas a segmentos transmembránicos, dentro de los cuales están incluidos cinco motivos de glicosilación, de los cuales sólo cuatro son utilizados.<sup>24</sup>

La segunda glicoproteína (gp72), también llamada E2/NS1, parece intervenir en la interacción inicial del virus con la célula hospedera. Asimismo, esta proteína ha evidenciado su capacidad para interactuar con la proteína quinasa dependiente del ARN de doble cadena, por lo cual ha sido asociada con los mecanismos de resistencia al interferón. Este antígeno viral contiene 10 sitios de glicosilación y se presenta en dos formas fundamentales: una variante que abarca desde el aa 384 al 809, y otra que comprende la región del 384 al 746.<sup>25</sup> Esto se debe a que la proteína presenta dos tipos de procesamiento. Puede mantenerse intacta o es posible que sufra un corte por una peptidasa entre los aa 746 y 747, que da lugar a una E2 truncada y a una proteína denominada p7.<sup>9</sup> El polipéptido p7 tiene una masa molecular aproximada de 7 kDa y consiste principalmente de aa hidrofóbicos. Esta proteína forma un canal iónico sensible a la amantadina, que podría jugar un papel importante en la replicación viral. Al parecer, la distribución de esta proteína se regula de forma compleja, lo cual sugiere que tenga múltiples funciones en el ciclo de vida del vhc, tanto intracelularmente como en el virión.<sup>26</sup>

Las proteínas de las envolturas E1 y E2 interactúan de manera no covalente entre ellas para formar heterodímeros que se localizan en el retículo endoplasmático de la célula infectada, debido a la presencia de dominios transmembranas en estos antígenos. Ambas proteínas de la envoltura se caracterizan por una marcada variabilidad, incluso dentro de un mismo individuo. En la proteína E2 se han descrito dos regiones hipervariables (RHV-I y RHV-II). La primera, de 30 aa, ha sido evidenciada en todos los aislamientos virales y comienza justo con el inicio de la proteína (aa 384). La segunda RHV, ha sido descrita sólo en los aislamientos de genotipo 1b y abarca 7 aa (aa 454-460).<sup>27</sup> Adicionalmente, la glicoproteína

E1 posee una región con variabilidad moderada que abarca los aa 215-255.

La NS2 es una proteína integral de membrana de 23 kDa, de carácter hidrofóbico.<sup>11</sup> Esta proteína contiene un posible dominio de proteasa del tipo cisteína,<sup>28</sup> que junto a un tercio de la NS3, ubicado hacia la región N-terminal, forma una proteasa estimulada por Zn responsable del corte entre la NS2 y la NS3, por lo que se le considera autocatalítica. La NS3, por su parte, es una proteína de 70 kDa y codifica tres actividades enzimáticas, una proteasa del tipo serina<sup>29</sup> y una combinación NTPasa/helicasa. Se ha demostrado la formación de complejos heterodiméricos NS2/NS3 *in vivo*.<sup>30</sup> Además de ser una proteína multifuncional, la proteína NS3 afecta varias funciones celulares.<sup>25</sup> El polipéptido hidrofóbico NS4A, de 8 kDa aproximadamente, es necesario para el corte por parte de NS3. La NS4A puede mediar la asociación de NS3 con la membrana del retículo endoplasmático, lo que puede ser importante para la función de la proteasa.<sup>18</sup> La NS4B es una proteína de 27 kDa poco conocida, aunque parece formar parte del complejo de replicación viral.<sup>18</sup>

En la NS5A se ha localizado una región relacionada con la sensibilidad del subtipo 1b del vhc al tratamiento con interferón.<sup>31</sup> Por otra parte, esta proteína es capaz de reprimir a la proteína quinasa inducida por interferón, activada por ARN de doble cadena, por interacción directa con el dominio catalítico. Por estos datos, la proteína NS5A parece intervenir en el mecanismo que confiere resistencia al efecto antiviral del interferón en las células infectadas. Se ha encontrado, además, que esta proteína sufre fosforilación en residuos de serina en su región central. Esto ocurre cuando la proteína NS5A es expresada como parte de una poliproteína NS3-NS5, lo que sugiere que se produce la formación de un complejo NS3-NS5A responsable de la fosforilación diferencial de NS5A. Este proceso de fosforilación es dependiente y dirigido por NS4A.<sup>32</sup> Se ha reportado que cuando se eliminan porciones de la región N-terminal de la NS5A, dicha proteína funciona como un activador transcripcional potente, siendo ésta una actividad potencial de la proteína NS5A.<sup>25</sup> La NS5A interactúa con varias proteínas celulares e interviene en la replicación del vhc.

Por su parte, la NS5B contiene un motivo característico de las polimerasas que usan moldes de ARN. Está

demostrado que esta proteína tiene una localización perinuclear.<sup>33</sup> Su interacción con membranas sugiere que la replicación debe ocurrir asociada a las membranas del retículo endoplasmático alrededor del núcleo.<sup>33</sup> Los trifosfatos de ribavirina no tienen efecto sobre su actividad polimerasa, por lo que el efecto terapéutico observado en los pacientes no está relacionado con la inhibición de la polimerasa viral.<sup>32</sup> Proteínas asociadas a membranas de vesículas humanas (VAP-A y VAP-B) parecen ser factores hospederos esenciales en la replicación del VHC, mediante la unión tanto de NS5A como de NS5B.<sup>34</sup> Recientemente se ha sugerido que la proteína NS5B podría tener un rol adicional en la patogénesis del VHC, al relacionarse con un retardo en el progreso del ciclo celular de hepatocitos a través de la inducción de interferón beta.<sup>35</sup>

Al final de la molécula de ARN del VHC se localiza la región 3' no codificante que incluye una porción de 40 nt poco conservada, una cola de poli U de longitud heterogénea, y una secuencia altamente conservada de 98 nt que forma estructuras secundarias y terciarias estables y que parece jugar un papel importante en la replicación viral.<sup>36</sup>

### Heterogeneidad viral

La comparación de secuencias nucleotídicas de diferentes aislamientos en todo el mundo indica que el VHC es muy heterogéneo. Los aislamientos del VHC pueden separarse en, al menos, seis tipos principales, subdivididos en más de 50 subtipos.<sup>37</sup> Los subtipos se designan por un número arábigo que corresponde al del tipo principal dentro del cual se clasifica, seguido por una letra minúscula en orden según el descubrimiento (por ejemplo, 1a, 1b, 2a, 2b, etc.). La prevalencia de estos genotipos varía marcadamente en las diferentes partes del mundo. Los subtipos 1a y 1b abarcan 70% de los casos de infección por el VHC. Esta heterogeneidad tiene una connotación especial en el desarrollo de vacunas, ya que dificulta la obtención de un producto de este tipo que brinde una protección global. La heterogeneidad y la existencia de diferentes genotipos también complica el tratamiento terapéutico y el diagnóstico molecular.<sup>38</sup>

La causa de esta heterogeneidad viene dada por la alta tasa de error de la ARN polimerasa dependiente del ARN y a la carencia de mecanismos de corrección durante la síntesis del ARN viral. El VHC tiene una capacidad de mutar que ha sido estimada entre  $10^{-3}$  y  $10^{-4}$  sustituciones por sitio de genoma por año.<sup>39</sup> Este valor es suficientemente alto como para que en un individuo infectado coexista una población relacionada de diferentes genomas del virus, de los cuales uno se hace predominante bajo la presión del sistema inmune. Este fenómeno es conocido como dinámica de "cuasiespecies" y constituye un mecanismo rápido y eficiente para el escape del virus a la respuesta inmune del organismo.<sup>10,40</sup> La distribución de "cuasiespecies" parece fluctuar a lo largo de la infección.<sup>32</sup> Existen los denominados "puntos calientes" o zonas donde ocurren mutaciones con mayor frecuencia, principalmente ubicados en la región N-terminal de la proteína E2, concentrados en las dos regiones hipervariables descritas antes. Las mutaciones en estas dos regiones provocan con una alta frecuencia cambios de aminoácidos,<sup>32</sup> con la consiguiente implicación para el reconocimiento antigénico por parte del sistema inmune hospedero.

### Ciclo viral

Los hepatocitos son el blanco principal de la infección y la replicación del VHC. Este virus además de infectar los hepatocitos, es capaz de infectar células sanguíneas, como las células mononucleares de sangre periférica y los polimorfonucleares.<sup>41</sup> La infección de células mononucleares de sangre periférica y de linfocitos T infiltrados en el hígado parece caracterizar la infección crónica, mientras que es rara en portadores sanos de anticuerpos del virus y en formas autorresueltas.<sup>42</sup> La unión del virus a la célula hospedera requiere la interacción de la proteína E2 o el complejo E1/E2 con un complejo de receptores que está presente en la superficie celular. Hasta ahora no se ha identificado el complejo receptor celular del VHC. Sin embargo, parece que la molécula CD81 participa en esa interacción, como lo indica su unión a partículas virales.<sup>43</sup> Alternativamente, la asociación de partículas del VHC con  $\beta$ -lipoproteínas e inmunoglobulinas podría indicar que la entrada del VHC a la célula podría estar mediada por los correspondientes receptores de estas moléculas.<sup>44</sup>

La fusión de la envoltura viral con la membrana celular ocurre en el compartimiento endocítico y está relacionada con el pH bajo (microambiente ácido) que provoca cambios en las proteínas E1 y E2 del VHC, exponiendo el péptido de fusión. Después de la entrada a la célula, el ARN viral es liberado de la nucleocápsida en el citoplasma.<sup>45</sup> Posteriormente, el genoma viral es traducido a partir del sitio interno de entrada al ribosoma, y la poliproteína viral es procesada proteolíticamente en las proteínas virales individuales. La mayoría de estas proteínas, si no todas, forman un complejo multiproteico muy ordenado y fuertemente asociado con las membranas intracelulares. Dentro de este complejo, la cadena positiva de ARN es copiada a un intermediario de cadena negativa, que a su vez sirve de molde para la síntesis de un exceso de la progenie de cadena positiva. El principal componente en la replicación lo constituye la NS5B, la ARN polimerasa ARN dependiente, que produce la nueva cadena de ARN mediante el mecanismo de síntesis *de novo*, o sea, sin necesidad de un cebador inicial, aunque las regiones no codificantes pudieran funcionar también para proporcionar el cebador. La cadena positiva, sintetizada por esta vía, puede ser usada tanto para la síntesis de nuevas cadenas negativas, para la traducción o para la encapsidación en partículas virales.<sup>36</sup> El autoensamblaje de las proteínas estructurales ocurre en el lumen del retículo endoplasmático, del cual adquiere parte de los componentes de la envoltura del virión. Durante este proceso ocurre la formación de múltiplos intermediarios de la cápsida y de heterodímeros de la E1 y la E2.<sup>46</sup> Finalmente, el virus parece ser exportado de la célula por la vía secretora constitutiva a través del complejo de Golgi.<sup>36</sup>

El nivel de viremia promedio en los pacientes infectados crónicamente es de alrededor de 3.5 millones de copias/mL,<sup>47</sup> independientemente del genotipo viral.<sup>38</sup> Los niveles de ARN viral tienen poca fluctuación y su cinética ha sido relacionada con la cinética de la proteína de la cápsida en el suero de los individuos crónicos no tratados con antivirales. Los cálculos muestran un mínimo de producción viral y clarificación diaria de aproximadamente  $10^{11}$  a  $10^{13}$  viriones en individuos crónicos no tratados. El virus libre tiene un tiempo de vida medio de 1.5 a 4.6 horas, mostrando un recambio de 97 a 99% por día. En cambio, el virus dentro de la célula tiene un tiempo de vida media que oscila entre 1.7 y más de 70

días, y muestra un recambio diario de 1 a 33%.<sup>38</sup> La existencia de células infectadas en estado de latencia, en las cuales el periodo no productivo es considerablemente más largo que el ciclo productivo de la infección, es un factor importante en la infección por el vhc.<sup>38</sup>

## Conclusiones

El virus de la hepatitis c establece una compleja interacción con el organismo hospedero a través de las proteínas virales. La heterogeneidad viral, la modificación de funciones celulares por parte de las proteínas virales, incluyendo la acción sobre células del sistema inmune, constituyen los principales mecanismos empleados por el virus de la hepatitis c para lograr su persistencia en el organismo hospedero.

## Referencias

1. Mayo, M.A. y Pringle, C.R., "Virus taxonomy 1997", *J Gen Virol*, 1998, 79: 649-657.
2. Feinstone, S.M., Mihalik, K.B., Kimimura, T., Alter, H.J., London, W.T. y Purcell, R.H., "Inactivation of hepatitis c virus and non-A, non-B hepatitis by chloroform", *Infect Immunol*, 1993, 41: 816-821.
3. Takahashi, K., Kishimoto, S., Yoshizawa, H., Okamoto, H., Yoshikawa, A. y Mishiro, S., "p26 protein and 33 nm particle associated with nucleocapsid of hepatitis c virus recovered from the circulation of infected hosts", *Virology*, 1992, 191: 431-434.
4. Prince, A.M., Huima-Byron, T., Parker, T.S. y Levine, D.M., "Visualization of Hepatitis c virions and putative defective interfering particles isolated from low-density lipoproteins", *J Virol Hepatitis*, 1996, 3: 11-17.
5. Shimizu, Y.K., Feinstones, S.M., Kohara, M., Purcell, R.H. y Yoshikura, H., "Hepatitis c virus: detection of intracellular virus particles by electron microscopy", *Hepatology*, 1996, 23: 205-209.
6. Bukh, J., Purcell, R.H. y Miller, R.H., "Sequence analysis of the 5' noncoding region of hepatitis c virus", *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992, 89 (11): 4942-4946.
7. Honda, M., Ping, L.-H., Rijnbrand, R.C.A., Amphlett, E., Clarke, B., Rowlands, D.T. y Lemon, S.M., "Structural requirements for initiation of translation by internal ribosome entry within genome-length hepatitis c virus RNA", *Virology*, 1996, 22: 31-42.
8. Manabe, S., Fuke, I., Tanishita, O., Kaji, C., Gomi, Y., Yoshida, S., Mori, C., Takamizawa, A., Yosida, I. y Okayama, H., "Production of nonstructural proteins of hepatitis c virus requires a putative viral protease encoded by NS3", *Virology*, 1994, 198 (2): 636-644.
9. Takamizawa, A., Mori, C., Fuke, I., Manabe, S., Murakami, S., Fujita, J., Onishi, E., Ando, K.Y., Yoshida, I. y Okayama, H., "Structure and organization of the hepatitis c virus genome isolate from human carriers", *J Virol*, 1991, 65: 1105-1113.
10. Bukh, J., Miller, R.H. y Purcell, R.H., "Genetic heterogeneity of hepatitis c virus: quasispecies and genotypes", *Semin Liver Dis*, 1995, 15 (1): 41-63.
11. Santolini, E., Migliaccio, G. y La Monica, N., "Biosynthesis and biochemical properties of the hepatitis c virus core protein", *J Virol*, 1994, 68: 3631-3641.
12. Lo, S.-Y., Masiarz, F., Hwang, S.B., Lai, M.M.C. y Ou, J.-H., "Differential subcellular localization of hepatitis c virus core gene products", *Virology*, 1995, 213: 455-461.
13. Acosta-Rivero, N., Álvarez-Obregón, J.C., Musacchio, A., Falcon, V., Dueñas-Carrera, S., Marante, J., Menéndez, I. y Morales, J., "In vitro self-assembled HCV core virus-like particles induce a strong antibody immune response in sheep", *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 290 (1): 300-304.
14. Acosta-Rivero, N., Rodríguez, A., Musacchio, A., Falcón, V., Suárez, V.M., Martínez, G., Guerra, I., Paz-Lago, D., Morera, Y., De la Rosa, M.C., Morales-Grillo, J. y Dueñas-Carrera, S., "In vitro assembly into virus-like particles is an intrinsic quality of *Pichia pastoris* derived HCV core protein", *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 325 (1): 68-74.
15. Acosta-Rivero, N., Rodríguez, A., Musacchio, A., Poutu, J., Falcón, V., Torres, D., Aguilar, J.C., Linares, M., Alonso, M., Pérez, A., Menéndez, I., Morales-Grillo, J., Márquez, G. y Dueñas-Carrera, S., "A c-terminal truncated hepatitis c virus core protein variant assembles in vitro into virus-like particles in the absence of structured nucleic acids", *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 334 (3): 901-906.
16. Chang, S.C., Yen, J.-H., Kang, H.-Y., Jang, M.-H. y Chang, M.-F., "Nuclear localization signals in the core protein of hepatitis c virus", *Biochem Biophys Res Commun*, 1994, 205 (2): 1284-1290.
17. Hwang, S.B., Lo, S.-Y., Ou, J.-H. y Lai, M.M.C., "Detection of cellular proteins and viral core protein interacting with the 5' untranslated region of hepatitis c virus RNA", *J Biomed Sci*, 1995, 2: 227-236.
18. Reed, K.E. y Rince, M.C., "Molecular characterization of hepatitis c virus in hepatitis c virus", en H.W. Reesink (ed.), *Curr Stud Hematol Blood Transf*, Basilea, Karger, 1998, 2: 1-37.
19. Acosta-Rivero, N., Rodríguez, A., Musacchio, A., Falcón, V., Suárez, V.M., Chávez, L., Morales-Grillo, J., Dueñas-Carrera, S., "Nucleic acid binding properties and intermediates of HCV core protein multimerization in *Pichia pastoris*", *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 323 (3): 926-931.
20. Matsumoto, M., Hwang, S.B., Jeng, K.-S., Zhu, N. y Lai, M.M.C., "Homotypic interaction and multimerization of hepatitis c core protein", *Virology*, 1996, 218: 43-51.
21. Moriya, K., Fujie, H., Shintani, Y., Yotsuyanagi, H., Tsutsumi, T., Ishibashi, K., Matsuura, Y., Kimura, S., Miyamura, T. y Koike, K., "The core protein of hepatitis c virus induces hepatocellular carcinoma in transgenic mice", *Nat Med*, 1998; 4: 1065-1067.
22. Marusawa, H., Hijikata, M., Chiba, T. y Shimotohno, K., "Hepatitis c virus core protein inhibits Fas- and tumor necrosis factor alpha-mediated apoptosis via NF-kappa B activation", *J Virol*, 1999, 73: 4713-4720.
23. Kittlesen, D.J., Chianese-Bullock, K.A., Yao, Z.Q., Bra-ciale, T.J. y Hahn, Y.S., "Interaction between complement receptor gc1q $\alpha$  and hepatitis c virus core protein inhibits

- t-lymphocyte proliferation", *J Clin Invest*, 2000, 106: 1239-1249.
24. Fournillier, A., Cahour, A., Escriou, N., Girard, M. y Wy-chowski, C., "Processing of the  $\epsilon 1$  glycoprotein of hepatitis c virus expressed in mammalian cells", *J Gen Virol*, 1996, 77: 1055-1064.
  25. Kato, N., "Molecular virology of hepatitis c virus", *Acta Med Okayama*, 2001, 55 (3): 133-159.
  26. Griffin, S., Clarke, D., McCormick, C., Rowlands, D. y Harris, M., "Signal peptide cleavage and internal targeting signals direct the hepatitis c virus p7 protein to distinct intracellular membranes", *J Virol*, 2005, 79 (24): 15525-15536.
  27. Rosa, D., Campagnoli, S., Moretto, C., Guenzi, E., Cousens, L., Chin, M., Dona, C., Weiner, A.J., Lau, J.Y., Choo, Q.-L., Chien, D., Pileri, P., Houghton, M. y Abrignani, S., "A quantitative test to estimate neutralizing antibodies to the hepatitis c virus: cytofluorimetric assessment of envelope glycoprotein 2 binding to target cells", *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93: 1759-1763.
  28. Gorbalenya, A.E. y Snijder, E.J., "Viral cysteine proteinases", *Persp Drug Discov Des*, 1996, 6: 64-86.
  29. Steinkühler, C., Tomei, L., De Francesco, R., "In vitro activity of hepatitis c virus NS3 purified from recombinant baculovirus-infected sf9 cells", *J Biol Chem*, 1996, 271: 6367-6373.
  30. Kiiver, K., Merits, A., Ustav, M. y Zusinaite, E., "Complex formation between hepatitis c virus NS2 and NS3 proteins", *Virus Res*, 2006, 117 (2): 264-272.
  31. Enomoto, N., Sakuma, I., Asahina, Y., Kurosaki, M., Murakami, T., Yamamoto, C., Izumi, N., Marumo, F. y Sato, C., "Comparison of full-length sequences of interferon-sensitive and resistant hepatitis 1b", *J Clin Invest*, 1995; 96: 224-230.
  32. Kato, N., "Genome of human hepatitis c virus (HCV): gene organization, sequence diversity, and variation", *Microb Comp Genomics*, 2000, 5 (3): 129-151.
  33. Hwang, S.B., Park, K.-J., Kim, Y.-S., Syng, Y.C., Lai, M.M.C., "Hepatitis c virus NS5B protein is a membrane associated phosphoprotein with a predominantly perinuclear localization", *Virology*, 1997, 227: 439-446.
  34. Hamamoto, I., Nishimura, Y., Okamoto, T., Aizaki, H., Liu, M., Mori, Y., Abe, T., Suzuki, T., Lai, M.M., Miyamura, T., Moriishi, K. y Matsuura, Y., "Human VAP-B is involved in hepatitis c virus replication through interaction with NS5A and NS5B", *J Virol*, 2005; 79 (21): 13473-13482.
  35. Naka, K., Dansako, H., Kobayashi, N., Ikeda, M. y Kato, N., "Hepatitis c virus NS5B delays cell cycle progression by inducing interferon-beta via Toll-like receptor 3 signaling pathway without replicating viral genomes", *Virology*, 2006; 346 (2): 348-362.
  36. Bartenschlager, R. y Lohmann, V., "Replication of the hepatitis c virus", *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2000, 14 (2): 241-254.
  37. Simmonds, P., Bukh, J., Combet, C., Deleage, G., Enomoto, N., Feinstone, S., Halfon, P., Inchauspe, G., Kuiken, C., Maertens, G., Mizokami, M., Murphy, D.G., Okamoto, H., Pawlotsky, J.M., Penin, F., Sablon, E., Shin-I, T., Stuyver, L.J., Thiel, H.J., Viazov, S., Weiner, A.J. y Widell, A., "Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis c virus genotypes", *Hepatology*, 2005, 42 (4): 962-973.
  38. Zeuzem, S., "The kinetics of hepatitis c virus infection", *Clin Liver Dis*, 2001, 5 (4): 917-930.
  39. Abe, K., Inchauspe, G. y Fijisawa, K., "Genomic characterization and mutation rate of hepatitis c virus in patients who contracted hepatitis during an epidemic of NANBH in Japan", *J Gen Virol*, 1992, 73: 2725-2729.
  40. Alfonso, V., Mbayed, V.A., Sookoian, S. y Campos, R.H., "Intra-host evolutionary dynamics of hepatitis c virus e2 in treated patients", *J Gen Virol*, 2005, 86: 2781-2786.
  41. Lamelin, J.P., Zoulim, F. y Trépo, C., "Lymphotropism of hepatitis b and c viruses: an update and a newcomer", *Int J Clin Lab Res*, 1995, 25: 1-6.
  42. Zignego, A.L., De Carli, M., Monti, M., Careccia, G., La Villa, G., Giannini, C., D'Elios, M.M., Del Prete, G. y Gentilini, P., "Hepatitis c virus infection of mononuclear cells from peripheral blood and liver infiltrates in chronically infected patients", *J Med Virol*, 1995, 47: 58-64.
  43. Pileri, P., Uematsu, Y., Campagnoli, S., Galli, G., Falugi, F., Petracca, R., Weiner, A.J., Houghton, M., Rosa, D., Grandi, G. y Abrignani, S., "Binding of hepatitis c virus to CD81", *Science*, 1998, 282: 938-941.
  44. Agnello, V., Abel, G., Elfahal, M., Knight, G.B. y Zhang, Q.X., "Hepatitis c virus and other flaviviridae viruses enter cells via low density lipoprotein receptor", *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96 (22): 12766-12771.
  45. Lindenbach, B.D. y Rice, C.M., "Unravelling hepatitis c virus replication from genome to function", *Nature*, 2005, 436: 933-938.
  46. Blanchard, E., Brand, D., Trassard, S., Goudeau, A. y Roingeard, P., "Hepatitis c virus-like particle morphogenesis", *J Virol*, 2002, 76 (8): 4073-4079.
  47. McHutchison, J.G., Gordon, S.C., Schiff, E.R., Shiffman, M.L., Lee, W.M., Rustgi, V.K., Goodman, Z.D., Ling, M.H., Cort, S. y Albrecht, J.K., "Interferon alfa 2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis c", *N Engl J Med*, 1998, 339: 1485-1492.

Zuluaga Gómez, Mateo\*  
 Jaramillo Jaramillo, Laura Isabel\*\*  
 Ruiz Mejía, Camilo\*\*

## El virus del Zika en América: comportamiento epidemiológico y clínico

## Zika virus in America: clinical and epidemiological behavior

Fecha de aceptación: febrero 2018

### Resumen

El Zika es un arbovirus que pertenece a la familia *Flaviviridae*, el cual se conoce desde 1947, y hasta el año 2013 sólo se había reportado en algunos estudios en países asiáticos y africanos, por lo que aún se desconocen muchos aspectos acerca de su virulencia y fisiopatología. Todavía no se conoce con claridad las rutas de transmisión del virus, sin embargo, se han descrito formas de transmisión vectorial por *Aedes* spp., además de transmisión vertical y sexual. En Colombia, en la semana epidemiológica cuatro de 2016 se habían notificado 25 645 casos de Zika, entre ellos 1 331 confirmados en laboratorio, donde Norte de Santander fue el departamento con mayor número de casos reportados. A continuación se hace una reseña histórica y una revisión de la virología, patogenia, epidemiología, manifestaciones clínicas y complicaciones, prevención y manejo de la infección por el virus.

**Palabras clave:** *arbovirus, virus del Zika, chikungunya, dengue, Aedes spp., microcefalia.*

### Abstract

The Zika virus is an arbovirus belonging to the *Flaviviridae* family, which has been known since 1947. Only since 2013 it had been reported in some studies in Asian and African countries. So still many unknown aspects regarding their virulence and pathophysiology. Transmission routes are not clear, but has been described the vector-borne, vertical and sexual transmission. In Colombia, up to epidemiological week four of 2016, 25 645 cases of Zika had been reported, including 1 331 laboratory confirmed cases, with a higher number of cases reported in North Santander. We show a historical review and the virology aspects, pathogenesis, epidemiology, clinical manifestations, complications, prevention and management of the infection by Zika virus.

**Keywords:** *arbovirus, Zika virus, chikungunya virus, dengue, Aedes spp., microcephaly.*

## Introducción

El virus del Zika es un arbovirus conocido desde 1947, que sólo había sido reportado en estudios de circulación serológica en países asiáticos y africanos, motivo por el cual se desconocen muchos aspectos sobre su potencial patogénico en el ser humano. Su llegada reciente al continente americano ha generado polémica frente a las complicaciones reportadas en asociación con la infección por el virus, entre las cuales destacan la microcefalia en recién nacidos y el desarrollo de síndrome de Guillain-Barré. Adicionalmente, debido a su llegada reciente, no se cuenta en la actualidad con medidas de tratamiento directo contra el virus ni de prevención contra la infección. Por lo tanto, es de vital importancia conocer los cambios en el comportamiento de esta

infección en la actualidad con el propósito de enfrentar de forma efectiva su diseminación en el continente americano. El objetivo de la presente revisión es resaltar aspectos clave del cambiante comportamiento clínico y epidemiológico de esta infección en el contexto del actual brote.

### Reseña histórica

El virus del Zika pertenece a la familia *Flaviviridae* y al género *Flavivirus*. El número de reportes de la infección por dicho virus era bajo hasta la epidemia actual. Inicialmente fue aislado en 1947 de un mono centinela *rhesus* en un bosque de Uganda, cerca de Entebbe, durante un monitoreo de fiebre amarilla; en ese mismo lugar fue aislado en el mosquito

\*Hospital Pablo Tobón Uribe.

\*\*Facultad de Medicina.

Universidad Pontificia Bolivariana, Sede Central Medellín, Colombia.

Correspondencia: Dr. Mateo Zuluaga Gómez

Universidad Pontificia Bolivariana, Sede Central Medellín

Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina.

Circular 1 núm. 70-01, Medellín, Colombia.

Dirección electrónica: laurajaramilloj94@gmail.com

Teléfono: +57(4) 4488388; fax: +57(4) 2572428



*Aedes africanus* en 1948, lo que sugiere que se trataba de un virus transmitido por vectores. Sin embargo no se encontró evidencia de infección en humanos durante 50 años, por lo que la infección por este virus recibió poca atención hasta que se reportó la epidemia en las Américas en 2015, así como la asociación de esta infección con casos de microcefalia. Posteriormente se detectó la infección en humanos que vivían cerca de zonas selváticas.<sup>1-6</sup>

Hasta el año 2007 sólo habían reportes de 14 casos en humanos en todo el mundo, y ese año se presentó un brote en la Isla Yap, en Micronesia.<sup>7</sup> Las manifestaciones clínicas características de la enfermedad se presentaron en 185 casos que se interpretaron como sospechosos, logrando la identificación microbiológica en 26% de los casos. Después se reportó otro brote en la Polinesia francesa entre 2013 y 2014, donde se registraron aproximadamente 10 000 casos, de los cuales 70 tuvieron manifestaciones de gravedad como síndrome de Guillain-Barré, meningoencefalitis, leucopenia, o púrpura trombocitopénica.<sup>8</sup> Desde entonces se han detectado otros casos en las islas Cook, Salomón, Samoa e Isla de Pascua.<sup>9-11</sup>

En mayo de 2015, en Brasil se confirma la transmisión autóctona del virus, presenta una difusión por todo el país y posteriormente en otros países de América.<sup>12</sup>

### Virología

El virus del Zika es un arbovirus del género *Flavivirus* que pertenece a la familia *Flaviviridae*, al igual que el virus del dengue. Es un virus ARN de polaridad positiva.<sup>13</sup> De igual forma existen distintos componentes dentro del virus, entre ellos se describe la cápside, proteínas estructurales premembrana/membrana (prM) y la cobertura. Además posee siete proteínas no estructurales (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, 2K, NS4B y NS5). A partir de la proteína NS5 se puede determinar el linaje característico del Zika: africano o asiático.<sup>14-15</sup> Estos dos linajes del virus han sido responsables de los casos descritos anteriormente. Las cepas africanas son divergentes en cuanto a la composición de nucleótidos y secuenciación de aminoácidos cuando se comparan con el linaje asiático.<sup>16</sup>

El periodo virémico en los humanos es corto (aproximadamente de cinco días al inicio de los síntomas), durante el cual es posible hacer el aislamiento mediante técnicas moleculares como la RT-PCR. Es importante mencionar que puede haber reacciones cruzadas positivas al hacer las pruebas virológicas debido a la similitud con otros flavivirus, como el dengue o la fiebre amarilla. Los primeros casos reportados en América se estudiaron durante la fase virémica de los pacientes. Los casos autóctonos informados en Surinam se relacionaron con el linaje o serotipo asiático, y más asociado con la circulación en la Polinesia francesa en el año 2013, se encontró una similitud nucleotídica de 99.7%, y en la secuencia de aminoácidos, de 99.9%. Este genotipo se ha relacionado con mayor frecuencia a complicaciones neurológicas graves y malformaciones congénitas.<sup>17,18</sup>

### Transmisión

Existen distintos mecanismos de transmisión de la infección, donde tiene mayor importancia la forma vectorial. Ésta se da por mosquitos de la familia *Culicidae* y mediante *Aedes aegypti*, este último es responsable de la transmisión en su

mayor parte tanto en los ciclos selváticos como urbanos. Se han descrito otros vectores como *A. albopictus*, *A. africanus*, *A. polynesiensis* y *A. hensilli*.<sup>9</sup>

Estudios serológicos han demostrado la circulación de anticuerpos en distintos animales diferentes a primates no humanos, como elefantes, cebras, búfalos, entre otros.

El *A. aegypti* es el principal vector del dengue y existe otra especie, el *A. polynesiensis*, que está implicado en la transmisión de filariasis y del dengue; ambos se han encontrado en las regiones donde se ha hecho el aislamiento serológico. El *A. aegypti* que se encuentra en la Polinesia francesa es la forma doméstica, y responsable de episodios en regiones tropicales y subtropicales. Es un vector que tiene horarios específicos para hacer la picadura, y suele encontrarse en áreas con aguas estancadas donde deposita sus huevos. Éste es posible encontrarlo en toda la zona del Pacífico sur.

El *A. polynesiensis* es otro de los vectores que se ha estudiado, aunque se desconoce si tiene la capacidad de transmitir el Zika (lo que sí es capaz de hacer el *A. aegypti*). Éste se ha encontrado en la zona del Pacífico, son especies semidomésticas, y las hembras son las que transmiten la infección. Se encuentra desde la Polinesia francesa hasta las islas Fiji. El *A. albopictus* tiene una amplia distribución en el sur del Pacífico.

La especie de *A. hensilli* sólo se encuentra en ciertas regiones y no tiene una amplia distribución, asimismo, cuando se han realizado estudios serológicos o búsqueda de casos activos no se ha encontrado relación con este vector.<sup>9</sup>

En América ya se han detectado casos de circulación autóctona, el primero de ellos ocurrió en 2014 en Chile en una zona del océano Pacífico. Posteriormente, en 2015 en Brasil se confirmaron nuevos casos de transmisión autóctona hacia el noreste del país.<sup>19</sup>

Aún no están totalmente claras las rutas de transmisión del virus pero existen otras formas descritas, entre ellas se han reportado casos por mordeduras, una de las cuales ocurrió en un paciente australiano a quien mordió un mono, y cinco días después desarrolló fiebre, rash y conjuntivitis, con manifestaciones clínicas compatibles con las producidas por el virus del Zika.<sup>19</sup> Otra forma de transmisión es la perinatal, que se ha visto tanto en dengue, chikungunya, virus del Río Nilo y fiebre amarilla. En la forma perinatal puede ser por vía transplacentaria o al momento del parto. También se ha investigado la transmisión a través de la leche materna, donde se ha encontrado una alta carga viral pero con partículas no replicativas, por lo que se aconseja tenerla presente como una vía de transmisión.<sup>20</sup>

La transmisión por vía sexual es otra forma potencial. El virus se ha aislado en muestras de semen mediante técnicas como la RT-PCR, y hay reportes de pacientes que han desarrollado los síntomas después de tener relaciones sexuales.<sup>21</sup> Se han descrito formas de infección del Zika con el virus del dengue debido a la similitud filogenética y la misma transmisión vectorial.<sup>22</sup>

### Patogenia

Las células de la piel son permisivas para la infección y replicación del virus del Zika, es importante debido a que allí se localizan las primeras líneas de defensa del organismo y son

el sitio inicial de la replicación del virus dentro del citoplasma, aunque también se ha descrito que se hace en el núcleo celular.<sup>13</sup> Se ha demostrado que los queratinocitos y los fibroblastos son muy susceptibles de ser infectados por el virus, presentando vacuolización citoplasmática y alteración nuclear que desencadenan procesos de apoptosis celular.

Inicialmente hay una interacción con la superficie celular, se ha descrito que receptores de laminina, integrina avB3, prohibitina, claudina-1 y receptores celulares para *natural killer* se han visto implicados, pero de igual forma el rol exacto sigue siendo desconocido y hay investigaciones en curso al respecto.<sup>23</sup>

Los receptores de lectina tipo c, como receptores de células dendríticas de adhesión, tienen un rol importante en la unión e infección de células mieloides. En estudios en ratones se ha descubierto que el virus del Zika tiene una alta afinidad por las neuronas, pues en estos se ha encontrado degeneración neuronal, infiltración celular y áreas con cuerpos de inclusión de forma extensa.<sup>1</sup>

El desarrollo de la infección estará determinado por la capacidad replicativa del virus dentro del organismo y la respuesta inmune del hospedero.<sup>24</sup>

En los casos descritos de complicaciones severas no se conoce con exactitud su causa, y se le atribuye la evolución genética del virus a un genotipo mucho más patogénico o a susceptibilidades de la población afectada, es el caso del síndrome de Guillain-Barré.<sup>24,25</sup>

Aún queda mucho por entender acerca de la fisiopatología de la enfermedad generada por el virus del Zika, y sobre todo en cuanto a la relación que ha tenido con formas graves descritas, como las manifestaciones neurológicas, el síndrome de Guillain-Barré y la microcefalia.

## Epidemiología

Inicialmente el virus del Zika fue identificado en Uganda en 1947, antes de 2007 sólo habían reportes de casos esporádicos de infecciones en humanos o estudios de circulación serológica.<sup>1</sup>

En 2007 se documentó en la isla Yap (Micronesia) que 73% de la población mayor de tres años tenía serológica positiva del virus.<sup>26</sup>

La epidemia actual del virus del Zika comienza con reportes en el año 2015, cuando se encontró en áreas de África, el sudeste asiático y en algunas islas del Pacífico. En mayo de 2015 la Organización Panamericana de la Salud (OPS) alertó del primer caso confirmado en Brasil. A partir de entonces empezó su expansión en toda América reportándose en distintos países.<sup>26</sup>

Hacia diciembre de 2015 se reportaron en Brasil entre 440 mil y 1.3 millones de casos sospechosos de virus del Zika. Allí comenzó la circulación del virus con otros arbovirus, como el dengue y el chikungunya. El 26 de marzo de 2015 se obtuvieron muestras sanguíneas de 24 pacientes en el estado de Bahía (Brasil) con diagnóstico presuntivo de una infección viral, recibieron manejo como si se tratara de un síndrome similar al dengue y se les realizó toda la prueba serológica para descartar la presencia de alguno de los arbovirus que estaban circulantes en la región. De estos pacientes, 29.9% tuvo una RT-PCR positiva para el virus del Zika, 12.5% para el chikungunya y ninguno para el virus del dengue.<sup>27</sup>

Una de las hipótesis sobre la llegada de este virus a Brasil fue la copa mundial de fútbol realizada en el año 2014, debido a la afluencia de personas de distintas regiones del mundo. El riesgo fue alto para quienes disfrutaban del evento por la posibilidad de contraer alguno de los arbovirus que circulan en este país.<sup>27,28</sup>

A inicios de 2015, cuando comenzó la epidemia del Zika en el estado de Rio Grande do Norte, se demostró que la secuenciación genética del virus que circulaba en dicha región tenía similitud con el linaje asiático. Con ello aumentó aún más la hipótesis de la llegada del virus con el evento deportivo, aunque hay otras hipótesis sobre la introducción del virus después de 2014 a través de la llegada de viajeros de Chile, donde también se empezaban a reportar casos de personas con la infección.<sup>29</sup>

El 20 de enero de 2016 la OPS reportó casos de transmisión autóctona en 18 países de América: Brasil, Barbados, Colombia, Ecuador, El Salvador, Guyana francesa, Guatemala, Guyana, Haití, Honduras, Martinica, México, Panamá, Paraguay, Puerto Rico, San Martín, Surinam y Venezuela. Sólo entre los meses de noviembre de 2015 y enero de 2016 se demostró la transmisión local del virus en 14 nuevos países y territorios.<sup>30-32</sup>

Se desconocía la severidad de las manifestaciones de la infección por el virus del Zika hasta la epidemia presentada en la Polinesia francesa entre 2013 y 2014, cuando se reportaron complicaciones neurológicas y autoinmunes, como el síndrome de Guillain-Barré.<sup>31</sup> En dicho lapso, en 42 pacientes se presentaron manifestaciones de síndrome Guillain-Barré, 57% en el sexo masculino, 88% tenían síntomas y signos consistentes con la infección por el virus del Zika.

En julio de 2015 en el estado de Bahía, en Brasil, se informó sobre enfermos con síndromes neurológicos que habían tenido una infección reciente por el virus del Zika.

En enero de 2016 en El Salvador se comunicó un aumento inusual en el número de casos reportados de síndrome de Guillain-Barré desde diciembre de 2015, 14 casos por mes (169 casos por año). Situaciones similares se han informado en otros países de América y ello es consistente con la circulación del virus del Zika y el aumento de la cantidad de casos de síndrome de Guillain-Barré, aunque la etiopatogenia y los factores de riesgo aún siguen siendo un misterio y no se han establecido con certeza.<sup>26</sup>

Asimismo se han reportado otras manifestaciones neurológicas como meningitis, meningoencefalitis y mielitis, como las señaladas entre 2013 y 2014 en la Polinesia francesa.<sup>33</sup>

Es importante mencionar que también se han encontrado casos de microcefalia. En octubre de 2015 se reportaron casos inusuales de microcefalia en el estado de Pernambuco, en Brasil. Hacia la primera semana epidemiológica de enero de 2016 ya se habían informado 3 530 casos de microcefalia, así como 46 muertes en 20 estados de Brasil. Asimismo, se reportaron hallazgos oftalmológicos en tres niños con microcefalia, con calcificaciones cerebrales detectadas por tomografía axial computarizada (TAC) con presunción de infección intrauterina por el virus del Zika.<sup>33</sup>

El 13 de enero de 2016, el Ministerio de Salud de Brasil demostró la detección del genoma del virus del Zika a través de RT-PCR en cuatro casos de malformaciones congénitas en

el estado de Rio Grande do Norte, los bebés murieron en las primeras 24 horas de vida. Las muestras de tejidos de ambos recién nacidos eran positivos para infección viral por Zika mediante técnicas de inmunohistoquímica.<sup>33</sup>

Además, en el estado de Paraíba, Brasil, se han realizado aislamientos en el líquido amniótico en dos mujeres, en quienes sus fetos tenían diagnóstico de microcefalia por técnicas de ultrasonido en noviembre de 2015.<sup>32</sup>

De acuerdo con los análisis preliminares que se han realizado en Brasil, el riesgo mayor de anomalías congénitas o microcefalia en el feto se adquiere durante el primer trimestre del embarazo. De allí surgen las distintas recomendaciones hechas a las mujeres gestantes en los distintos países, así como las medidas implementadas por el sector de salud pública.<sup>32</sup>

En Colombia el comportamiento epidemiológico no ha sido tan ajeno a lo presentado en casos recientes en otros países, debido a que 951 municipios y centros poblados se encuentran entre cero y 2 200 metros sobre el nivel del mar (msnm), donde el vector tiene la capacidad de sobrevivir y permitir la transmisión del virus. En la semana epidemiológica 52 de 2015 se habían confirmado por laboratorio 488 casos. En total se habían notificado 1 834 casos sospechosos al Sistema de Vigilancia Epidemiológica Nacional (SIVIGILA), con mayor número de casos confirmados en los departamentos Norte de Santander (196 casos confirmados por laboratorio, 195 casos sospechosos), Antioquia (75 casos confirmados por laboratorio, seis sospechosos) y Bolívar (91 casos confirmados por laboratorio, 77 sospechosos).<sup>33</sup> A la fecha se han notificado 11 712 casos de enfermedad por virus del Zika en todo el territorio nacional desde que inició la fase epidémica en la semana epidemiológica 40 del año 2015.<sup>33</sup>

En la semana epidemiológica 3 de 2016 se habían notificado 20 297 casos de Zika, entre ellos 1 050 confirmados por laboratorio, 17 115 casos confirmados por clínica y 2 132 casos sospechosos. Entre las entidades territoriales con mayor número de registro se encuentra Norte de Santander (314 casos confirmados por laboratorio, 3 642 casos confirmados por clínica y 129 casos sospechosos, 4 085 en total), Cundinamarca (60 casos confirmados por laboratorio, 1962 por clínica, 224 casos sospechosos, 2 246 en total), Huila (39 casos confirmados por laboratorio, 1 842 por clínica, 194 sospechosos, 2 075 en total), Barranquilla (26 casos confirmados por laboratorio, 1 920 por clínica, 1 946 en total).<sup>33,34</sup>

La confirmación de la circulación virológica se ha hecho en 193 municipios de Colombia, con mayor número de casos en la región central (46.6%) y la región caribe (20.7%). Antioquia es el departamento con más cantidad de municipios con casos confirmados por laboratorio (22 municipios). El 63.6% de los casos de enfermedad por el virus del Zika se ha presentado en el sexo femenino, 13.8% pertenece a población entre 25 y 29 años de edad, 6.1% en menores de un año, 0.5% en indígenas, 1.8% en afrocolombianos.<sup>33,34</sup>

Con respecto a la gestación, hasta la semana epidemiológica 3 de 2016 se habían notificado 2 116 mujeres de 31 entidades territoriales y 200 municipios, 176 gestantes tienen resultado de RT-PCR positivo, 1 735 casos de gestantes confirmadas por clínica y 205 gestantes como casos sospechosos; el departamento con mayor número de mujeres reportadas es Norte de Santander con 37.2% de los casos registrados.<sup>33</sup>

Cuadro 1

Distribución de los casos de la infección por virus del Zika confirmados por clínica y laboratorio reportados a la semana epidemiológica 3, 2015-2016, Colombia

Departamento o municipio	Casos confirmados por clínica <sup>a</sup> (n)	Casos confirmados por laboratorio <sup>b</sup> (n)	Porcentaje de casos confirmados por laboratorio	Casos sospechosos <sup>c</sup>	Total
Norte de Santander	3 642	314	29.9	129	4 085
Cundinamarca	1 962	60	5.7	224	2 246
Huila	1 842	39	3.7	194	2 075
Barranquilla	1 920	26	2.5	0	1 198
Tolima	1 221	76	7.2	196	1 493
Antioquia	140	75	7.1	48	263

a. Caso confirmado por clínica: que tenga los síntomas compatibles con los generados por la infección<sup>34</sup>

b. Caso confirmado por laboratorio: caso sospechoso con resultado positivo para prueba molecular de RT-PCR ZIKV realizada únicamente en el Laboratorio de Virología de la Red Nacional de Laboratorios del Instituto Nacional de Salud<sup>34</sup>

c. Caso sospechoso: persona que haya viajado o proceda de Brasil o de algún país que tenga circulación del ZIKV confirmada por el laboratorio, mínimo quince<sup>15</sup> días antes del inicio de los síntomas y que presente fiebre con cualquiera de los siguientes síntomas: conjuntivitis no purulenta, cefalea, rash, prurito y artralgias; o persona que presente fiebre con cualquiera de los siguientes síntomas: conjuntivitis no purulenta, cefalea, rash, prurito, artralgias y que haya permanecido 15 días antes a la aparición de los mismos en zonas en las cuales existan las condiciones para la presencia de insectos del género Aedes y pertenezca a un conglomerado<sup>34</sup>

Fuente: Instituto Nacional de Salud, Semana epidemiológica número 03 de 2016 (17 al 23 de enero), BES, 2015, pp. 1-87.

**Cuadro 2**  
Distribución de los casos de enfermedad por virus del Zika en gestantes confirmados por clínica y por laboratorio a la semana epidemiológica 3, 2015-2016, Colombia

Departamento o municipio	Casos confirmados por clínica <sup>a</sup> (n)	Casos confirmados por laboratorio <sup>b</sup> (n)	Casos sospechosos <sup>c</sup>	Total de casos reportados
Norte de Santander	680	89	18	787
Barranquilla	226	9	0	235
Huila	200	17	18	235
Atlántico	118	5	22	145
Córdoba	109	2	19	130
Antioquia	23	1	4	28

a. Caso confirmado por clínica

b. Caso confirmado por laboratorio

c. Caso sospechoso

Fuente: Instituto Nacional de Salud, Semana epidemiológica número 03 de 2016 (17 al 23 de enero), *WES*, 2015, pp. 1-87.

### Manifestaciones clínicas y complicaciones

La infección por virus del Zika es una infección viral emergente, que se presenta con un cuadro clínico similar al dengue y en general a todas las infecciones arbovirales, esto es de gran importancia ya que, como es conocido, estos cuadros son inespecíficos y pueden confundirse fácilmente con múltiples condiciones. Por tanto, la clínica debe ser una herramienta guía que soporte el diagnóstico, pero no debe ser el único factor a tener en cuenta cuando se aborda al paciente.<sup>35</sup>

El cuadro clínico inicia posterior a un periodo de incubación de algunos días después de la picadura por el mosquito infectado, generalmente una de las primeras manifestaciones es cefalea leve seguida de rash maculopapular que puede

aparecer en la cara, el cuello, el tronco y las extremidades superiores; asimismo se presentan síntomas inespecíficos que incluyen artralgias, mialgias, edema de las extremidades, fiebre moderada, tos, dolor retroocular e hiperemia conjuntival; generalmente la duración de este cuadro clínico puede variar entre tres a 12 días.<sup>12,36,37</sup>

Asimismo, aunque en un número escaso de pacientes, diarrea, constipación y vómito pueden ser síntomas que acompañan el cuadro clínico y es posible que lleven a desviar la sospecha clínica a otro tipo de infecciones que más comúnmente afectan el tracto gastrointestinal, además de comprometer el estado general.<sup>12</sup>

**Cuadro 3**  
Comparación entre la sintomatología del dengue, el chikungunya y el Zika

Síntomas	Dengue	Chikungunya	Zika
Fiebre	++++	+++	+++
Mialgias/artralgias	+++	++++	++
Edema en extremidades	0	0	++
Rash maculopapular	++	++	+++
Dolor retroocular	++	+	++
Conjuntivitis	0	+	+++
Linfadenopatías	++	++	+
Hepatomegalia	0	+++	0
Leucopenia/trombocitopenia	+++	+++	0
Hemorragia	+	0	0

Fuente: Iloos, S., Mallet, H.P., Leparc-Goffart, I., Gauthier, V., Cardoso, T. y Herida, M., "Current Zika virus epidemiology and recent epidemics", *Médecine et maladies infectieuses*, 2014, 44: 302-307.

A pesar de que las infecciones arbovirales suelen ser autolimitadas y con un curso clínico corto, existe la posibilidad de desarrollar complicaciones serias que pueden llevar a una discapacidad permanente, e incluso la muerte del paciente, por ejemplo, convulsiones febriles, encefalopatía, encefalitis, meningitis aséptica y mononeuropatías entre otras. Una característica importante del Zika es que se cree que, a diferencia del dengue o el chikungunya, no desencadena hemorragias.<sup>38-40</sup>

## Métodos diagnósticos

Abordar el diagnóstico de la infección por ZIKA comienza desde la sospecha clínica con base en los signos y síntomas característicos ya mencionados; posteriormente se procede al diagnóstico virológico y serológico, ambos realizados sobre una muestra de suero recolectada en un tubo seco. Para el primero se requiere que idealmente la muestra sea tomada en los primeros cinco días, esto es una debilidad al momento de la confirmación de la infección debido a que en muchas ocasiones los síntomas se pueden confundir con un cuadro viral de etiología diferente, lo que retrasa la decisión de tomar la muestra y disminuye la posibilidad de la detección del virus.<sup>9,12</sup>

Posterior a estos cinco primeros días, se puede proceder con el diagnóstico serológico, el cual se fundamenta en la detección de anticuerpos tipo IGM específicos mediante el uso de técnicas de inmunofluorescencia o ensayos ELISA. Para este tipo de diagnóstico se recomienda la toma de una segunda muestra una a dos semanas después de la primera, con esto podría lograrse la demostración de la seroconversión o el incremento en los títulos de anticuerpos.<sup>9,38</sup>

Últimamente se han llevado a cabo diferentes estudios para probar la efectividad del diagnóstico del ZIKA en otro tipo de muestras, entre las alternativas probables se encuentran la orina y la saliva, ya que algunos estudios han demostrado positividad de la muestra en la primera cuando en sangre ha sido negativa, igualmente, en algunos casos, se ha visto superioridad en las muestras de saliva frente a las sanguíneas; sin embargo, en otros casos se ha visto negatividad en saliva mientras en sangre se encuentra un resultado positivo, es por esto que no se puede garantizar que la saliva sea una alternativa completa, pero sí puede ser una prueba complementaria para incrementar la sensibilidad del diagnóstico molecular.<sup>21</sup>

Aunque el panorama que ofrece la biología molecular es alentador, aún se requieren más estudios para poder establecer un estándar de oro que garantice los resultados superiores en cuanto al diagnóstico del ZIKA.

## Complicaciones asociadas

### ZIKA y microcefalia

La OPS y la Organización Mundial de la Salud (OMS) comunicaron una alerta especial a finales del año 2015, en la cual establecían algunas acciones básicas que debían ejecutarse ante la sospecha de infección por ZIKA en una mujer embarazada, una de las principales situaciones que desencadenaron la alerta fueron los 4 180 casos de microcefalia reportados en Brasil, en las áreas donde el virus se encontraba activo.

Además de esta malformación, se han reportado diferentes afecciones del sistema nervioso central y se ha sugerido la existencia de una relación de éstas con la infección por ZIKA; se cree que se producen por una alteración de la función de los centrosomas que desencadenaría una mitosis anormal junto con un aumento de la apoptosis celular que producen una alteración en la organización de las células madre y una diferenciación prematura,<sup>38-42</sup> aunque los mecanismos que explican el neurotropismo no están muy claros.<sup>43,44</sup>

Con base en la alerta creciente que se produjo por el incremento en el número de reportes de casos con anomalías en el sistema nervioso, la OPS y la OMS elaboraron unas guías preliminares para la vigilancia de microcefalia en recién nacidos, en las cuales estableció que todo feto con edad gestacional de menos de 37 semanas con una circunferencia craneal inferior al tercer percentil de las curvas de Fenton debía establecerse como un caso sospechoso, que posteriormente debía confirmarse con la identificación del virus en muestras maternas o fetales durante el embarazo.<sup>38</sup>

### ZIKA y síndrome de Guillain-Barré

El creciente número de casos de ZIKV no sólo ha venido acompañado de un incremento en los reportes de casos con microcefalia; durante el periodo comprendido entre 2013 y 2014 en la Polinesia francesa se experimentó el más grande brote de infección por este virus. Asimismo se reportaron 42 casos de síndrome de Guillain-Barré, lo que dio paso a la teoría de una posible asociación entre el virus y esta patología. Un hecho que aumentó la sospecha de la existencia de esta relación, fue la presencia de una neuropatía axonal aguda motora comúnmente inducida por anticuerpos antiglicolípidos; sin embargo, después Cao-Lormeau y colaboradores, en el estudio de las muestras de los pacientes, no encontraron evidencia de mimetismo molecular por parte del ZIKA ni un patrón similar de anticuerpos de éste con los relacionados con la neuropatía. A pesar de esto, la presencia de una infección por el ZIKA en 88% de los pacientes que desarrollaron Guillain-Barré, mantiene abierta la posibilidad de añadir esta enfermedad neurológica a la lista de complicaciones por el ZIKA. Es necesario realizar estudios prospectivos para hacer una conclusión definitiva sobre la asociación causal entre estas entidades.<sup>45</sup>

### Prevención y tratamiento

Debido a la transmisión vectorial, una de las principales intervenciones para lograr un efecto en la prevención es la reducción de los reservorios o criaderos, dado que esto reduce las posibilidades que tiene el *Aedes aegypti* de encontrar un lugar en el cual depositar sus huevos y, por tanto, ayudaría a controlar la población del mosquito o densidad vectorial; de igual manera, es importante minimizar el contacto de éste con las personas, el uso de métodos de barrera permite reforzar la protección y disminuir el número de picaduras de mosquitos, el aislamiento vectorial con toldillo se recomienda durante la fase virémica o mientras el paciente tenga fiebre.<sup>46</sup>

Como se explicó anteriormente, la duración de los síntomas oscila entre tres y siete días, y termina de forma autolimitada. Sin embargo, en pacientes muy sintomáticos es importante realizar una reposición de fluidos adecuada y

tratar el dolor con analgésicos convencionales, como acetaminofén en dosis usuales para el manejo del dengue o infección por CHIKV (1 g cada ocho horas en pacientes adultos o 15 mg/kg en pacientes pediátricos dividido en tres dosis al día). Asimismo, se debe evitar la utilización de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y ácido acetilsalicílico (ASA) durante las dos primeras semanas debido a los riesgos de sangrado, aunque su presentación no es tan frecuente si se compara con el virus del dengue. El uso de cremas humectantes o antihistamínicos también ha demostrado beneficio en el manejo sintomático de este tipo de pacientes.<sup>46</sup>

En la actualidad no existe una vacuna que garantice la prevención de la infección, pero en febrero de 2016 una empresa farmacéutica anunció su papel actual en el desarrollo de la misma, con el fin de ofrecer una solución frente a la situación generada por el alarmante aumento del número de casos reportados para ese entonces.<sup>47</sup>

## Conclusión

El ZIKV es un arbovirus de la familia *Flaviviridae*, de transmisión vectorial, y es el responsable de la activación de las alarmas en diferentes partes mundo en los últimos meses. Distintos factores han favorecido el incremento en el número de casos de infección por este virus.<sup>1</sup> Uno de los lugares en los cuales este agente etiológico se ha convertido en un motivo de preocupación es en Antioquia, Colombia, donde se ha confirmado la aparición de un alto número de casos.<sup>33</sup>

La similitud del cuadro clínico de la infección por ZIKV con otros virus de la misma familia o diferentes a ésta, es una de las barreras a las que se enfrenta el clínico en el momento del diagnóstico precoz y tratamiento oportuno; es por esto que es de gran importancia conocerlo y considerarlo cuando se aborda a un paciente con una sintomatología compatible y riesgo epidemiológico.<sup>36,37</sup>

## Bibliografía

- Falcao, M.B., Cimerman, S., Luz, K.G., Chebabo, A., Brigido, H.A., Lobo, I.M., Timerman, A., Angerami, R.N., Da Cunha, C.A., Bacha, H.A., Alves, J.R., Barbosa, A.N., Teixeira, R.F., Weissmann, L., Oliveira, P.R., Cyrillo, M.A. y Bandeira, A.C., "Management of infection by the Zika virus", *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2016, 15 (1): 57.
- Li, H., Saucedo-Cuevas, L., Shresta, S. y Gleeson, J.G., "The neurobiology of Zika virus", *Neuron*, 2016, 92 (5): 949-958.
- Wikan, N. y Smith, D.R., "Zika virus from a Southeast Asian perspective", *Asian Pac J Med*, 2017, 10 (1): 1-5.
- Lessler, J., Chaisson, L.H., Kucirka, L.M., Bi, Q., Grantz, K., Salje, H., Carcelen, A.C., Ott, C.T., Sheffield, J.S., Ferguson, N.M., Cummings, D.A., Metcalf, C.J. y Rodríguez-Barraquer, I., "Assessing the global threat from Zika virus", *Science*, 2016, 12: 353.
- Althouse, B.M., Vasilakis, N., Sall, A.A., Diallo, M., Weaver, S.C. y Hanley, K.A., "Potential for Zika virus to establish a sylvatic transmission cycle in the Americas", *PLoS Negl Trop Dis*, 2016, 15: 10 (12): e0005055.
- He, A., Brasil, P., Siqueira, A.M., Calvet, G.A. y Kwatra, S.G., "The emerging Zika virus threat: a guide for dermatologists", *Am J Clin Dermatol*, 2017, 18 (2): 231-236.
- Duffy, M.R., Chen, T.-H., Hancock, W.T., Powers, A.M., Kool, J.L., Lanciotti, R.S. et al., Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia", *N Engl J Med*, 2009, 360 (24): 2536-2543.
- Cao-Lormeau, V.-M., Roche, C., Teissier, A., Robin, E., Berry, A.-L., Mallet, H.-P. et al., Zika virus, French Polynesia, South Pacific 2013", *Emerg Infect Dis*, 2014, 20 (6): 1085-1086.
- European Center for Disease Prevention and Control, *Rapid risk assessment. Zika virus infection outbreak, French Polynesia*, 2014.
- Musso, D., Nilles, E.J. y Cao-Lormeau, V.-M., "Rapid spread of emerging Zika virus in the Pacific area", *Clin Microbiol Infect*, 2014, 20 (10): 595-596.
- Fauci, A.S. y Morens, D.M., "Zika virus in the Americas. Yet another arbovirus threat", *N Engl J Med*, 2016, 374 (7): 601-604.
- Campos, G.S., Bandeira, A.C. y Sardi, S.I., "Zika virus outbreak, Bahia, Brazil", *Emerg Infect Dis*, 2015, 21 (10): 1885-1886.
- Ye, Q., Liu, Z.Y., Han, J.F., Jiang, T., Li, X.F. y Qin, C.F., "Genomic characterization and phylogenetic analysis of Zika virus circulating in the Americas", *Infect Genet Evol*, 2016, 43: 43-49.
- Kuno, G. y Chang, G.J., "Full-length sequencing and genomic characterization of Bagaza, Kedougou, and Zika viruses", *Arch Virol*, 2007, 152: 687-696.
- Lanciotti, R.S., Kosoy, O.L., Laven, J.J., Vélez, J.O., Lambert, A.J. et al., "Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007", *Emerg Infect Dis*, 2008, 14: 1232-1239.
- Haddock, A.D., Schuh, A.J., Yasuda, C.Y., Kasper, M.R., Hang, V. y Guzmán, H., "Genetic characterization of Zika virus strains: geographic expansion of the Asian lineage", *PLoS Negl Trop Dis*, 2012, 6 (2): e1477.
- Enfissi, A., Codrington, J., Roosblad, J., Kazanji, M. y Rousset, D., "Zika virus genome from the Americas", *Lancet*, 2016, 387 (10015): 227-228.
- Besnard, M., Lastère, S., Teissier, A., Cao-Lormeau, V.M. y Musso, D., "Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014", *Euro Surveill*, 2014, 19 (13): pii = 20751.
- Leung, G.H., Baird, R.W., Druce, J. y Ansley, N.M., "Zika virus infection in Australia following a monkey bite in Indonesia", *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 2015, 46 (3): 460-464.
- Musso, D., Roche, C., Robin, E., Nhan, T., Teissier, A. y Cao-Lormeau, V.M., "Potential sexual transmission of Zika virus", *Emerg Infect Dis*, 2015, 21 (2): 359-361.
- Dupont-Rouzeyrol, M., O'Connor, O., Calvez, E., Daures, M., John, M., Grangeon, J.P. et al., "Co-infection with Zika and dengue viruses in 2 patients, New Caledonia, 2014", *Emerg Infect Dis*, 2015, 21 (2): 381-382.
- Briant, L., Desprès, P., Choumet, V. y Missé, D., "Role of skin immune cells on the host susceptibility to mosquito-borne viruses", *Virology*, 2014, 464-465: 26-32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.virol.2014.06.023>.
- Hamel, R., Dejarnac, O., Wichita, S., Ekchariyawat, P., Neyret, A., Luplertop, N. et al., "Biology of Zika virus infec-

- tion in humankind cells", *J Virol*, 2015, 89 (17), 8880-8896.
24. Catrín, L., Larre, P., Leparc-Goffart, I., Lastere, S., Valour, F., Baudouin, L. *et al.*, "Zika virus infection complicated by Guillain-Barré syndrome: case report, French Polynesia, december 2013", *Euro Surveill*, 2014, 19 (9): 1-3.
  25. Centers of Disease Control and Prevention (CDC), "Areas with Zika". Disponible en: <http://www.cdc.gov/zika/geo/index.html>.
  26. Campos, G.S., Bandeira, A.C. y Sardi, S.I., "Zika virus outbreak, Bahia, Brazil", *Emerg Infect Dis*, 2015, 21 (10): 1885-1886.
  27. Lowe, R., Barcellos, C., Coelho, C.A., Bailey, T.C., Coelho, G.E. y Graham, R., "Dengue outlook for the world cup in Brazil: an early warning model framework driven by real-time seasonal climate forecasts", *Lancet Infect Dis*, 2014, 14 (7): 619-626.
  28. Gautret, P. y Simon, F., "Dengue, chikungunya and Zika and mass gatherings: what happened in Brazil, 2014", *Travel Med Infect Dis*, 2016, 14 (1): 7-8.
  29. Centers of Disease Control and Prevention (CDC), "Zika virus spreads to new areas: region of the Americas, May 2015-January 2016. Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6503e1.htm>.
  30. Organización Mundial de la Salud (OMS), "Weekly epidemiological record", 2015, 90: 609-616.
  31. Organización Panamericana de la Salud (OPS)-Organización Mundial de la Salud (OMS), *Epidemiological update: neurological syndrome, congenital anomalies and Zika virus infection*, OPS-OMS, 2016, pp. 1-8.
  32. Instituto Nacional de Salud, Semana epidemiológica número 52 de 2015 (27 dic.-02 ene.), *BES*, 2015, 1-72.
  33. Ministerio de Salud, Circular Conjunta Externa No. 00000043 octubre 14 de 2015, Instrucciones para la vigilancia en salud pública, atención clínica, prevención y control frente a la posible introducción del virus Zika (ZIKV) en Colombia.
  34. Yasri, S. y Wiwanitkit, J., "New human pathogenic dengue like virus infections (Zika, Alkhumraand Mayaro viruses): a short review", *Asian Pac J Trop Dis*, 2015, 5 (1): S31-S32.
  35. Iloos, S., Mallet, H.P., Leparc-Goffart, I., Gauthier, V., Cardoso, T. y Herida, M., "Current Zika virus epidemiology and recent epidemics", *Médecine et Maladies Infectieuses*, 2014, 44: 302-307.
  36. Zammarchi, L., Stella, G., Mantella, A., Bartolozzi, D., Tappec, D., Günther, S. *et al.*, "Zika virus infections imported to Italy: clinical, immunological and virological findings, and public health implications", *J Clin Virol*, 2015, 63: 32-35.
  37. Christo, P., "Encephalitis by dengue virus and other arboviruses", *Arq Neuropsiquiatr*, 2015, 73 (8): 641-643.
  38. Mattar, S. y González, M., "El turno ahora es para el virus Zika", *Rev MVZ Córdoba*, 2015, 20 (2): 4511-4512.
  39. Lanciotti, R.S., Kosoy, O.L., Laven, J.J., Vélez, J.O., Lambert, A.J., Johnson, A.J. *et al.*, "Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007", *Emerg Infect Dis*, 2008, 14: 1232-1236.
  40. Organización Panamericana de la Salud (OPS), Preliminary guidelines for the surveillance of microcephaly in newborns in settings with risk of Zika virus circulation, 2016, 1-13. Disponible en: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_view&Itemid=270&gid=33000](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=33000). (Consultado: 2 de febrero 2016).
  41. Samarasekera, U. y Triunfol, M., "Concern over Zika virus grips the world", *Lancet*, 2016, 387 (10018): 521-524.
  42. Tetro, J.A., "Zika and microcephaly: causation, correlation, or coincidence?", *Microbes Infect*, 2016, 16: pii S1286-4579.
  43. Mlakar, J., Korva, M., Tul, S., Popovic, M. *et al.*, "Zika virus associated with microcephaly", *N Eng J Med*, 2016, 374: 951-958.
  44. Brasil, P., Pereira, J., Raja, C., Damasceno, L. *et al.*, "Zika virus infection in pregnant women in Rio de Janeiro. Preliminary report", *N Eng J Med*, 2016, DOI: 10.1056.
  45. Cao Lormeau, V.M., Blake, A., Mons, S., Lastere, S. *et al.*, "Guillain-Barré syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study", *Lancet*, 2016, pii: S0140-6736(16)00562-6.
  46. Organización Mundial de la Salud (OMS), "Zika virus". Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/zika/en/>. (Consultado: 2 de febrero de 2016.)
  47. Sanofi Pasteur, Sanofi Pasteur to leverage its strong vaccine legacy in Zika vaccine. Disponible en: <http://www.sanofipasteur.com/en/Documents/PDF/PR/Zika%20Program%20ENG.pdf>. (Consultado: 14 de marzo de 2016).

Zúñiga Carrasco, Iván Renato\*  
 Caro Lozano, Janett\*\*  
 Rivera Ríos, Luz Adriana\*\*\*  
 Nicolás Ortiz, Rodolfo Erasmo\*\*\*\*  
 Romero Rojas, Miriam\*\*\*\*\*  
 Rivera Hernández, Angeles\*\*\*\*\*

## Trombocitopenia autoinmune primaria posterior a vacuna de influenza

## Primary autoimmune thrombocytopenia after influenza vaccine

Fecha de aceptación: enero 2018

### Resumen

La púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) de tipo aguda puede ocurrir después de la vacunación. Los casos de PTI asociada con vacuna de influenza son poco frecuentes. En este estudio se describe el caso de una paciente de 42 años de edad que dos días después de la aplicación de la vacuna contra la influenza presenta sangrado nasal, vaginal y de mucosas. Mediante laboratorio se encontró plaquetopenia grave. Fue hospitalizada y tratada con danazol, prednisona y gammaglobulina humana intravenosa. La paciente se recuperó satisfactoriamente.

**Palabras clave:** trombocitopenia, enfermedad autoinmune, vacuna de influenza, adyuvante, evento asociado a vacunación.

### Abstract

Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) of acute type may occur after vaccination. Cases of ITP associated with influenza vaccine are rare. We describe the case of a 42-year-old female patient who presents nasal, vaginal and mucous bleeding two days after she was vaccinated against influenza. Severe plaquetopenia was found by laboratory. She was hospitalized and treated with danazol, prednisone and intravenous human gammaglobulin. The patient recovered satisfactorily.

**Keywords:** thrombocytopenia, autoimmune disease, influenza vaccine, adjuvant, event associated with vaccination.

## Introducción

En los últimos años se han presentado informes de fenómenos autoinmunes adversos después de la vacunación, la mayoría son de casos, así como de estudios epidemiológicos que intentan resolver el enigma de la relación entre la vacunación y las enfermedades autoinmunes. Con respecto a la vacunación contra la influenza, se ha confirmado como la causa del síndrome de Guillain-Barré. La asociación entre dicha vacuna y la trombocitopenia es muy poco frecuente. La relación entre la vacunación y la autoinmunidad ha llevado a un debate sobre si tales enfermedades podrían ser producidas por las vacunas. El mecanismo más probable para desencadenar la autoinmunidad por parte de un agente infeccioso es el mimetismo molecular. De acuerdo con esta conjetura, los determinantes antigénicos de los microorganismos son reconocidos por el sistema inmune del huésped como similares a sus propios determinantes antigénicos, causando así que los anticuerpos y las células T destruyan sus propios tejidos.<sup>1</sup>

La púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) de tipo aguda puede ocurrir después de la vacunación. Los anticuerpos responsables de la separación de los antígenos del virus pueden tener una reacción cruzada con los antígenos presentes de forma natural en las plaquetas. Los autoanticuerpos, predominantemente la IgM y el antígeno de superficie de las plaquetas, son detectados en la mayoría de los pacientes con PTI. La desaparición de los anticuerpos IgM de la circulación puede explicar la naturaleza autolimitante de la PTI de tipo aguda; las remisiones espontáneas ocurren en la mayoría de los pacientes.<sup>2</sup>

En algunos casos el mecanismo de trombocitopenia después de la infección por influenza puede implicar una disminución de la producción de plaquetas en la médula ósea, por el desarrollo de autoanticuerpos que reaccionan de forma cruzada con dianas antigénicas presentes en las plaquetas. Se desconoce el periodo de riesgo, si lo hay, para el desarrollo de trombocitopenia después de la vacunación

\* Jefe del Departamento de Epidemiología, HGR 251 IMSS Metepec, Estado de México.

\*\* Coordinadora de Educación e Investigación, HGZ C/MF 1 IMSS, Chetumal, Quintana Roo.

\*\*\* Médico familiar, UMF 242, Tenango IMSS, Estado de México.

\*\*\*\* Médico familiar, UMF 238, Sultepec IMSS, Estado de México.

\*\*\*\*\* Médico familiar, UMF, 241, Temoaya IMSS, Estado de México.

\*\*\*\*\* Médico familiar, UMF 229, Tenancingo IMSS, Estado de México.



contra la influenza. El lapso de riesgo para la trombocitopenia se ha estimado de seis a ocho semanas después de la inmunización.<sup>3</sup>

La etiopatogenia de los trastornos autoinmunes inducidos por la vacuna contra la influenza y la respuesta autoinmune provocada por el mecanismo pueden estimular la activación cruzada de células T o B autorreactivas.<sup>4</sup>

Los adyuvantes, que son compuestos incorporados en las vacunas para potenciar la inmunogenicidad, se han implicado en el síndrome autoinmune-inflamatorio inducido por adyuvantes (SAIIA) (ASIA, por sus siglas en inglés). Aunque la trombocitopenia también se puede observar en pacientes con SAIIA. Probablemente la PTI asociada a la vacuna es causada por una molécula que implica la activación de células B o T autorreactivas mediante péptidos en la vacuna que exhibe similitud estructural con los antígenos encontrados en las plaquetas. La IgG asociada a plaquetas elevadas puede ser un anticuerpo producido por mimetismo molecular. Es posible que algunos pacientes tengan anticuerpos anteriores a la vacuna antiinfluenza, pueden tener una respuesta anamnésica previa a un antígeno encontrado, otros quizá estén bajo inmunidad primaria ya que no tuvieron exposición previa al antígeno.<sup>5</sup>

La vacuna antiinfluenza es una preparación de virus de influenza A y B, producida en huevos embrionados de gallina o en cultivos celulares. Como consecuencia de las constantes variaciones antigénicas de los virus, la Organización Mundial de la Salud (OMS) anualmente emite recomendaciones referentes a las cepas que se incluirán en la vacuna; dicho biológico puede estar constituido por virus vivos atenuados o inactivos. Actualmente se dispone en México de vacunas inactivas. En su composición puede contener timerosal, formaldehído, sucrosa, neomicina o kanamicina y polisorbato 80.

De los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación e inmunización (ESAVI), sobre la vacuna de influenza se ha reportado lo siguiente:

- **Comunes:** dolor en el sitio de la inyección, enrojecimiento, sensibilidad o inflamación, aparición de un pequeño nódulo o induración en el sitio de la inyección, febrícula, escalofríos, malestar general, mialgias, artralgias, fatiga, cefalea, pérdida del apetito, somnolencia, irritabilidad, mareos y transpiración.
- **Poco frecuentes:** reacción anafiláctica, neuralgia, parestesia, crisis convulsivas, trombocitopenia transitoria, linfadenopatía transitoria, síndrome óculo-respiratorio, episodios de y exacerbación del asma o episodios de enfermedad reactiva de las vías respiratorias.
- **Raramente:** vasculitis con afección renal transitoria, trastornos neurológicos como: encefalomielitis, neuritis, síndrome de Guillain-Barré, parálisis facial, síndrome de Stevens-Johnson.<sup>6-8</sup>

## Descripción del caso

Presentamos el caso de una paciente de 42 años, que ingresa el día 25 de octubre referida de otro hospital regional. En el interrogatorio dijo que el jueves 19 de octubre se le aplicó la vacuna de influenza en un Campaña Integral para Cáncer de Mama; 15 minutos después de la aplicación comenzó a

presentar dolor precordial, cefalea intensa y parestesia en el brazo izquierdo (sitio donde se le administró la vacuna). En la noche del mismo día comenzó con fiebre de 39 °C.

El viernes 20 de octubre continúa con fiebre, cefalea intensa y astenia. El sábado 21 acude a su Unidad de Medicina Familiar ya que presenta sangrado a nivel vaginal, nasal y oral; el vaginal no corresponde con su periodo menstrual. Se traslada al hospital regional de adscripción donde se le administran concentrados plaquetarios, vitamina K y esteroides. Aun así persisten las hemorragias. Las cifras de la biometría hemática revelan: plaquetas (Ptl) 4000, hemoglobina (Hb) 12.3, hematocrito (Hto) 38.5 y leucocitos (Leu) 11400.

El domingo 22 se le diagnostica trombocitopenia en estudio; se le administran 51 concentrados plaquetarios que producen reacción alérgica, la cual remite con la administración de esteroides. El lunes 23 y martes 24 se mantiene en observación. El miércoles 25 es referida al hospital regional para manejo integral, se realiza cauterización nasal para detener la epistaxis.

Egresó el 30 de octubre con diagnóstico de trombocitopenia autoinmune primaria.

## Interrogatorio

La paciente es casada, ocupación en el hogar, católica, su mayor grado de estudios es secundaria, originaria de Zitácuaro, Michoacán, reside en Toluca. Tres gestas, tres paras, sin cesárea ni abortos, menarca a los 10 años, ritmo 28 × 5, FUM 18/10/17, papanicolau hace dos años con resultado negativo, mastografía hace dos años, oclusión tubaria bilateral (OTB) hace ocho años.

Se preguntan antecedentes familiares de padecimientos inmunohematológicos, los cuales la paciente niega, dice no haber viajado a estados o lugares endémicos de vectores, menciona que no padece enfermedades crónicas y que no consume medicamentos, niega toxicomanías, como tampoco exposición a mielotóxicos. La vacuna contra la influenza se le aplicó en 2012 y 2014, y en ninguno de los dos casos presentó evento asociado a vacunación.

## Exploración

La paciente se encontraba consciente, tranquila, cooperadora, orientada en sus tres esferas, palidez de piel y tegumentos (++), pupilas isocóricas normorefléxicas, movimientos oculares normales, cavidad oral mal hidratada, ruidos cardíacos rítmicos de buen tono e intensidad, no se auscultan agregados, no soplos, murmullo vesicular presente, no estertores, no síndrome pleuropulmonar, abdomen blando, peristalsis audible, sin datos de irritación peritoneal, extremidades superiores e inferiores íntegras, simétricas, sin datos de edema o hematomas.

## Laboratorio

Frote en sangre periférica (25/10/17): serie roja: anisocitos; normoblastos ortocromáticos 3%. Serie blanca: segmentados 85%, linfocitos 10%, monocitos 5%. No se observan células inmaduras.

Aspirado de médula ósea (27/10/17): celularidad + + +, heterogénea, megacariocitos 8-10 por campo de características normales, algunos de ellos productores de plaquetas.

En la inmersión: normoblastos 16%, linfocitos 6%, granulocitos adultos 52%, granulocitos jóvenes 24%, blastos 2%.

Otros estudios: bilirrubina total 0.80 mg/dl, bilirrubina directa 0.50 mg/dl, bilirrubina indirecta 0.30 mg/dl, AST 31 U/L,

ALT 55 U/L, DHL 232 U/L, GGT 119 U/L, Coombs directo negativo. Pruebas de función tiroidea normales, TP 16, TTPA 21, INR 1.220, fibrinógeno 467 mg/dl, PCR 2,29 mg/dl. USG hepato-esplénico sin alteraciones.

#### Biometría hemática

24/10/17	26/10/17	29/10/17	30/10/17
Hb 11.2, Hto 34%, leucos 9500, neutrófilos 8400, linfos 800, Ptl 2 mil	Hb 11.7, Hto 36.6%, leucos 9500, neutrófilos 7600, linfos 800, Ptl 6 mil	Hb 12.1, Hto 38.1, leucos 10.4, Ptl 69, eritros 4.18	Hb 11 g/dl, Hto 34.3 %, leucos 7700, neutrófilos 6500, linfos 900, Ptl 151 mil

#### Química sanguínea

24/10/17	26/10/17	30/10/17
Glucosa 130 mg/dl, urea 36, creatinina 0.6 mg/dl, Na 141 mEq/L, K 3.6 mEq/L, Mg 2.4 mg/dl	Glucosa 109 mg/dl, urea 40, creatinina 0.6 mg/dl, Na 137 mEq/L, K 3.2 mEq/L, Cl 104 mEq/L	Glucosa 91 mg/, creatinina 0.64 mg/dl, urea 19, sodio 137 meq/l, K 3.3 meq/l, Cl 104 meq/l, Mg 2.09mg/dl

La paciente recibió tratamiento con inmunoglobulina humana intravenosa 0.4 mg/kg, danazol 100 mg vo y prednisona 100 mg vo.

## Discusión

Esta complicación es rara, así como idiopática. Al realizar la búsqueda bibliográfica (Pubmed, Google, Medline) nos encontramos que no hay reportes en países de Latinoamérica; los casos informados se han presentado en países como Grecia, Israel y Japón, donde los casos tenían alguna enfermedad de base en tratamiento, lo cual pudo desencadenar la trombocitopenia en estudio. En el caso que presentamos podemos observar que no padece ninguna enfermedad concomitante, y menos aún antecedentes heredo-familiares

que pudieran producir el cuadro antes comentado. Existe un reporte de recurrencia de la trombocitopenia en casos de re-exposición a la vacuna.<sup>9</sup> Este evento se ha informado incluso en los extremos de la vida.<sup>5,9</sup> En todos los casos el problema ha sido reversible con manejo esteroideo. La PTI asociada a la vacunación con virus de influenza es un evento raro, que debe tenerse en mente por el desenlace grave que puede ocurrir en algunos pacientes.

## Referencias

1. Tishler, M., Levy, O. y Amit, M., "Immune thrombocytopenic purpura following influenza vaccination", *IMAJ*, 2006, 8: 322-323.
2. Ikegame, K., Kaida, K., Fujioka, T., Kawakami, M., Hasei, H. *et al.*, "Idiopathic thrombocytopenic purpura after influenza vaccination in a bone marrow transplantation recipient", *Bone Marrow Transplantation*, 2006, 38: 323-324.
3. Mantadakis, E., Farmaki, E., Thomaidis, S., Tsalkidis, A. y Chatzimichael, A.A., "Case of immune thrombocytopenic purpura after influenza vaccination consequence or coincidence?", *J Pediatr Hematol Oncol*, 2010, 32: 227-229.
4. Shizuma, T., "Autoimmune hemolytic anemia following influenza virus infection or administration of influenza vaccine", *J Blood Disorders Transf*, 2014, 5: 3.
5. Nagasaki, J., Manabe, M., Ido, K., Ichihara, H., Aoyama, Y., Ohta, T., Furukawa, Y. y Mugitani, A. "Postinfluenza vaccination idiopathic thrombocytopenic purpura in three elderly patients", *Case Rep Hematol*, 2016, 2016: 7913092.
6. Secretaría de Salud, *Manual de vacunación*, Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia, México, 2017, pp. 174-180.
7. World Health Organization (WHO), "Information sheet observed rate of vaccine reactions influenza vaccine. Global vaccine safety, immunization, vaccines and biological", julio de 2012.
8. Secretaría de Salud, *Manual de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación e inmunización*, Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia, México, 2014, pp. 55-64.
9. Hamiel, U., Kventsel, I. y Youngster, I., "Recurrent immune thrombocytopenia after influenza vaccination: a case report", *Pediatrics*, 2016, 138 (6): e20160124.