



DIRECCIÓN NACIONAL DE EPIDEMIOLOGÍA
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA

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

ISSN- 2490626

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

Índice

El estrés oxidativo como cofactor de algunas enfermedades infecciosas.....	105
Dengue, virus del Zika y Chikungunya en Paraguay.....	110
Tablas:.....	111

EL ESTRÉS OXIDATIVO COMO COFACTOR DE ALGUNAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS.

Autores: Lizette Gil del Valle, Rosario Gravier Hernández
Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" (IPK), Habana, Cuba
Email: rosariog@ipk.sld.cu, lgil@ipk.sld.cu
Introducción

Las especies reactivas de oxígeno (ERO) son moléculas que se generan constantemente en los organismos como consecuencia de las funciones fisiológicas. Las ERO recorren los organismos intentando captar un electrón de las moléculas estables, con el fin de lograr su estabilidad electroquímica y produciendo potenciales reacciones en cadenas destructoras de las células¹. Cuando los sistemas enzimáticos defensivos son superados por una mayor producción de ERO determinada por factores exógenos o endógenos, se genera especialmente radical hidroxilo ($\cdot\text{OH}$), que tiene una muy alta actividad oxidante y contra el cual no existe ningún mecanismo natural o enzimático de

defensa². Estos elementos van lentamente produciendo lesiones en los sistemas biológicos celulares: proteínas, fosfolípidos de la membrana celular, ácidos nucleicos (ADN), lipoproteínas de baja densidad o colesterol, enzimas con grupos sulfhidrilos (lisozima) o mitocondrias y estas alteraciones pueden irse acumulando. Aunque las reacciones de oxidación son cruciales para la vida, también pueden ser perjudiciales³. Tanto las plantas como los animales mantienen complejos sistemas con múltiples tipos de antioxidantes, tales como el glutatión, las vitaminas C y E, y enzimas tales como la catalasa, la superóxido dismutasa y varias peroxidasas¹.

Bajas concentraciones de antioxidantes o la inhibición de las enzimas antioxidantes que traen aparejado el incremento de la generación de ERO causan estrés oxidativo (EO) y pueden dañar de manera oxidativa las diferentes biomoléculas y potenciar la muerte de las células por diversas vías⁴. El EO se ha asociado a la patogenia de muchas enfermedades humanas entre ellas las infecciosas^{2,5}, por lo que el uso de antioxidantes en farmacología se estudia intensivamente. Nos proponemos mediante esta mini revisión realizar una actualización sobre la relación del EO y algunas enfermedades infecciosas.

Reportes recientes sobre la temática señalan que las ERO en las infecciones tienen una doble implicación. Son generadas durante el proceso de actividad inmunológica por mieloperoxidasa (MPO), NADPH oxidasa (NOX) y óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) para combatir los patógenos pero interaccionan con elementos del hospedero produciendo daño celular y tisular. También durante en el proceso de interacción con el hospedero pueden ser producidas por enzimas biotransformadoras como Citocromo P 450, espermina oxidasa y xantina oxidasa. La reproducción o replicación de algunos patógenos se potencian en el ambiente oxidativo. Algunas manifestaciones y patologías que acompañan el proceso infeccioso pueden atribuirse al EO y al incremento de la generación de ERO^{4,5}.

Desarrollo

El EO se ha convertido en un tema de investigación de alcance multidisciplinario en muchas áreas de la medicina en las que aparecen con frecuencia resultados controversiales. El EO es definido como el desbalance entre la producción de oxidantes (ERO) y la capacidad del sistema antioxidante de atenuar y remover el daño oxidativo a las diferentes biomoléculas con modulación de señales a través de circuitos redox⁵⁻⁸.

Esta situación ocurre y se ha demostrado en diferentes enfermedades, en las cuales el EO puede ser causa o consecuencia^{3,8}.

Las enfermedades infecciosas en su mayoría pueden estar relacionadas con condiciones oxidativas que suceden por varios mecanismos moleculares. El proceso inflamatorio, las moléculas oxidadas y algunas modificaciones de las condiciones de los metales endógenos pueden influir en la evolución del EO en los individuos infectados⁹.

Sin embargo los resultados disponibles no permiten concluir acerca de sus implicaciones en el contexto fisiopatológico ya que los sistemas biológicos son altamente complejos. Las ERO son moléculas de corto tiempo de vida media y que en su interacción en el contexto biológico generan diversidad de metabolitos que en general determinan señalización y regulación intra e intercelular²⁻⁴.

Durante una infección activa algunas células del sistema inmune (neutrófilos) a través de enzimas generadoras como la MPO producen ERO como ácido hipocloroso con potencial actividad virucida y bactericida que se generan para aniquilar los patógenos recluidos en los fagosomas pero también ellos y algunos metabolitos derivados constituyen señales que coordinan las acciones de diversos tipos celulares. La NOX tiene una función similar pero produciendo anión superóxido. La iNOS que genera óxido nítrico (NO), es otra de las enzimas generadoras de ERO durante las infecciones, es abundante en macrófagos y otros leucocitos.

El NO no es muy toxico pero al reaccionar de manera espontánea con superóxido se produce peroxinitrito que es casi 1000 veces más toxico que el radical 'OH. El peroxinitrito es muy efectivo en la aniquilación de patógenos aunque es altamente cito toxico^{2,8}.

El EO puede iniciarse también por actividad metabólica del patógeno o durante la alteración del metabolismo del hospedero como consecuencia de la interacción con el patógeno. Es el caso que numerosos componentes moleculares de los organismos patógenos (entre ellas gp120 del VIH) en el medio biológico deben ser biotransformados para su eliminación por enzimas como algunas isoformas de la citocromo P 450 (CYP3A4) que en su mayoría generan radical anión superóxido. Otras enzimas intracelulares como la espermina oxidasa también interaccionan con biomoléculas de los patógenos y generan ERO. Algunas biomoléculas de los patógenos interaccionan con el retículo endoplasmático y en la mitocondria potencian la actividad de los mismos y alterando el potencial de membrana con lo que se modula la generación de ERO^{4,8}.

El EO puede inducir no solo daño molecular sino también alteración de los procesos regulatorios ya que estos productos oxidados pueden interactuar con receptores de reconocimiento de patrones moleculares de daño (DAMP por sus siglas en inglés) y modular la activación de factores de transcripción y la expresión de genes. Como consecuencia pueden ocurrir procesos de muerte como necrosis, apoptosis o piroptosis o de otra manera encausar mecanismos de sobrevivencia^{1,6}.

Este último proceso es característico de las células infectadas por patógenos como en el caso de *Shigella spp.* y *Francisella tularensis*^{9,10}. También en la infección por virus Dengue los macrófagos disminuyen como consecuencia del proceso piroptótico^{11,12}.

El proceso de piroptosis que ocurre en los eritrocitos se le denomina eriptosis y puede ser producido por *Mycoplasma spp.* y *Plasmodium falciparum*. Este proceso de eriptosis es estimulado por incremento de calcio, shock hiperosmótico, y disminución de energía^{2,13,14}.

En el caso de la infección por VIH se produce uno de los procesos relacionados con el EO es la apoptosis de linfocitos T CD4+ a través

de vías complejas que incluyen FasL, caspasa 8, y Bcl-2 mediados por ERO¹⁵.

En otros casos como la infección por *Pseudomonas aeruginosa* se produce la necrosis (pneumonia y sepsis) mediada por ERO. *Mycobacterium abscessus* y *Mycobacterium tuberculosis* se reproducen favorablemente en ambiente oxidativo potenciado por incremento de ERO^{16,17}.

Las ERO también pueden facilitar o incluso promover la replicación viral, dependiendo del tipo de células y el tipo de virus involucrados. Generalmente el ambiente oxidativo puede potenciar la activación de transcritores celulares como NF-κB, HF-1, Nrf2^{2,7}.

Entre ellos el NF-κB potencia la replicación de múltiples tipos de virus como:

ARN virus (flavivirus y alphavirus). También se han observado alteraciones de la regulación redox en papillomavirus humanos (HPV), hepadnavirus HBCV, flavivirus (HCV, DENV), virus de encefalitis japonesa (JEV), orthomyxovirus (Influenza virus), paramyxovirus (sincitial respiratorio (RSV), togavirus chikungunya virus (CHIKV) y retrovirus (virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) y HTLV)¹⁸⁻²³

Las infecciones por *Trypanosoma cruzi* y *Plasmodium falciparum*, ambas de alta morbilidad, ocurren con modulación a la disminución de la actividad de Nrf2 por inhibición lo que conduce a la disminución de la capacidad antioxidante del sistema biológico favoreciendo la supervivencia del patógeno^{2,8}.

Los virus en general, tienen mecanismos patogénicos comunes que acentúan la producción de ERO por activación de NOX y NOS y como consecuencia ocurre la disminución de antioxidantes pero también se produce en algunas infecciones virales inhibición de la expresión de enzimas antioxidantes primarias como superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa y catalasa como consecuencia de la acción de proteínas virales regulatorias sobre la actividad celular^{5,6,9}.

También los efectos observados en diversas infecciones bacterianas *Helicobacter pylori*, *Neisseria meningitidis* y otros que producen compromiso respiratorio pueden estar relacionadas con las concentraciones de ERO producidas y como ocurre la exposición celular²⁴⁻²⁷.

Las ERO pueden modular la respuesta celular, regular la replicación viral y la actividad bacteriana y parasitaria activando y coadyuvando las defensas del hospedero. Como consecuencia se modula la expresión de genes, la adhesión celular, el metabolismo, las fases celulares y diversas posibilidades de muerte celular. Se produce daño celular y tisular que contribuye a la fisiopatología²⁸.

CONCLUSION

El EO en las enfermedades infecciosas es un proceso multifactorial relacionado con el agente causal y mecanismos moleculares y celulares relacionados tanto con el proceso inflamatorio, la eliminación de los componentes de los patógenos y eventos celulares regulados por la interacción hospedero-huésped. Todo lo anterior repercute en el daño oxidativo y la sobrevivencia o muerte celular. El esclarecimiento y comprensión de los disímiles eventos en los que participan tanto oxidantes como antioxidantes permitirá una mejor aproximación a la terapéutica y al manejo de estas patologías.

Referencias Bibliográficas

1. Simona Tafuri, Natascia Cocchia, Francesco Landolfi, Eugenio Luigi Iorio, Francesca Ciani. Chapter 8 Redoxomics and Oxidative Stress: From the Basic Research to the Clinical Practice In: Free Radicals and Diseases. Intech, Italia, 2016, pp 149-169.
<http://dx.doi.org/10.5772/64577>
2. Pohanka M. Role of oxidative stress in infectious diseases. A review. (2013) Folia Microbiol 58:503–513 DOI 10.1007/s12223-013-0239-5.
3. Juranek I, Bezek S (2005) Controversy of free radical hypothesis: reactive oxygen species—cause or consequence of tissue injury? Gen Physiol Biophys 24(3):263–278.
4. Kolesnikova LI, Darenskaya MA, Kolesnikov SI (2017) Free radical oxidation: a pathophysiolgists' view. Bulletin of Siberian Medicine; 16 (4): 16–29.
5. Caetano F, da Silva CC, Trindade L, Lopes de Brito C (2017). Implications of oxidative stress on viral pathogenesis. Arch Virol 162:907–917. DOI 10.1007/s00705-016-3187-y
6. Reshi ML, Su Y-C, Hong J-R (2014) RNA viruses: ROS-mediated cell death. Int J Cell Biol 2014:467452–1–467452-16.doi:10.1155/2014/467452
7. Deramandt TB, Dill C, Bonaya M (2013) Regulation of oxidative stress by Nrf2 in the pathophysiology of infectious diseases Médecine et maladies infectieuses, 43: 100–107.
8. Dmytro Gospodaryov and Volodymyr Lushchak Oxidative Stress: Cause and Consequence of Diseases; In: Oxidative Stress and Diseases Edited by, 610 pages Publisher InTech 2012, ISBN 978-953-51-0552-7.
9. Broz P, Monack DM (2011) Molecular mechanisms of inflammasome activation during microbial infections. Immunol Rev 243:174–190. doi:10.1111/j.1600-065X.2011.01041.x
10. Bandouchova H, Pohanka M, Vlckova K, Damkova V, Peckova L, Sedlackova J, Tremel F, Vitula F, Pikula J (2011) Biochemical responses and oxidative stress in Francisella tularensis infection: a European brown hare model. Acta Vet Scand 53. doi:10.1186/1751-0147-53-2

11. Gullberg RC, Jordan Steel J, Moon SL et al (2015) Oxidative stress influences positive strand RNA virus genome synthesis and capping. *Virology* 475:219–229.
12. Soundravally R, Hoti SL, Patil SA et al (2014) Association between proinflammatory cytokines and lipid peroxidation in patients with severe dengue disease around defervescence. *Int J Infect Dis* 18:68–72
13. Lang F, Lang E, Foller M (2012) Physiology and pathophysiology of eryptosis. *Transfus Med Hemother* 39(5):308–314. doi:10.1159/000342534
14. Bilgin R, Yalcin MS, Yucebilgic G, Koltas IS, Yazar S (2012) Oxidative stress in vivax malaria. *Korean J Parasitol* 50(4):375–377. doi:10.3347/kjp.2012.50.4.375
15. Colado AN, Jacob V, Morimoto HK, Vissoci EM, Panis C (2015) Redox-Driven Events in the Human Immunodeficiency VirusType 1 (HIV-1) Infection and their Clinical Implications *Current HIV Research* 13: 143-150
16. Brugarolas P, Movahedzadeh F, Wang YH, Zhang N, Bartek IL, Gao YHN, Voskuil MI, Franzblau SG, He C (2012) The oxidation sensing regulator (MosR) Is a new redox-dependent transcription factor in *Mycobacterium tuberculosis*. *J Biol Chem* 287(45). doi:10.1074/jbc.M112.388611
17. Oberley-Deegan RE, Rebits BW, Weaver MR, Tollefson AK, Bai X, McGibney M, et al. (2010) An oxidative environment promotes growth of *Mycobacterium abscessus*. *Free Radic Biol Med*;49(11):1666–73.
18. Foppoli C, DeMarco F, Cini C et al (2015) Redox control of viral carcinogenesis: the human papillomavirus paradigm. *Biochimica et Biophysica Acta* 1850:1622–1632.
19. Krishnamurthy N, Ghosh C, Sumathi ME, Ashakiran S, Dayanand CD (2012) Biological vs chemically induced hepatitis—a comparative study of oxidative stress parameters. *Biomed Res-India* 23 (2):289–294
20. Ren JH, Chen X, Zhou L et al (2016) Protective role of Sirtuin3 (SIRT3) in oxidative stress mediated by hepatitis B virus X protein expression. *PLoS One*. doi:10.1371/journal.pone.0150961
21. Yang TC, Lai CC, Shiu SL et al (2010) Japanese encephalitis virus down-regulates thioredoxin and induces ROS-mediated ASK1-ERK/p38 MAPK activation in human promonocyte cells. *Microbes Infect* 12:643–651.
22. Ng MP, Lee JC, Loke WM et al (2014) Does influenza A infection increase oxidative damage? *Antioxid Redox Signal* 21(7):1025–1031. doi:10.1089/ars.2014.5907 (Epub Jul 21).
23. Moreno-Solís G, de la Torre-Aguilar MJ, Torres-Borrego J et al (2015) Oxidative stress and inflammatory plasma biomarkers in respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Clin Respir J*. doi:10. 1111/crj.12425
24. Dhanwani R, Khan M, Alam SI et al (2011) Differential proteome analysis of Chikungunya virus infected newborn mice tissues reveal implication of stress, inflammatory and apoptotic pathways in disease pathogenesis. *Proteomics* 11:1936–1951.
25. Lee IT, Yang CM (2012) Role of NADPH oxidase/ROS in proinflammatory mediators-induced airway and pulmonary diseases. *Biochem Pharmacol* 84(5):581–590.

26. Stevanin TM, Laver JR, Poole RK, Moir JWB, Read RC (2007) Metabolism of nitric oxide by *Neisseria meningitidis* modifies release of NO-regulated cytokines and chemokines by human macrophages. *Microbes Infect* 9(8):981–987. doi:10.1016/j.micinf.2007.04.002
27. Bwititi PT, Chinkwo K (2016) Oxidative stress markers in infectious respiratory diseases: current clinical practice. *Int J Res Med Sci*;4:1802-13.
28. Sies H. (2015) Oxidative stress: impact in redox biology and medicine. *Arch Med Biomed Res* 2(4):146-50.doi: 10.4314/ambr.v2i4.6

DENGUE, VIRUS DEL ZIKA Y CHIKUNGUNYA EN PARAGUAY.

Desde la SE 1 (31/12/2017) hasta la SE 12 (24/03/2018), se confirmaron 14.745 casos de dengue, de los cuales 2433 fueron confirmados por resultado del laboratorio de referencia nacional, y 12.302 casos fueron clasificados como probables. Además, se confirmaron 11 muertes por dengue en este periodo. En cuanto a Chikungunya, se acumulan 10 casos que fueron clasificados como probables por resultado de laboratorio de referencia nacional.

Hasta el 24 de marzo del 2018, se confirmó un caso de Zika, el caso corresponde al departamento Central.

En las últimas 3 semanas (SE 10, 11 y 12 del 2018), se registró un total de 15.261 notificaciones, los mismos proceden principalmente del departamento Central y Asunción, seguidos del departamento de Paraguarí, Presidente Hayes e Itapúa.

Fuente: Ministerio de Salud de Paraguay

Enfermedades de Declaración Obligatoria: Lepra.
Número de casos en la semana y acumulados hasta: 07/04/18.

PROVINCIAS	CASOS DE LA SEMANA		CASOS ACUMULADOS		TASAS ACUMULADAS	
	2016	2017	2016	2017	2016	2017 *
PINAR DEL RIO	-	-	-	1	0.51	0.51**
ARTEMISA	-	-	-	-	0.98	0.98**
MAYABEQUE	-	-	-	3	0.78	0.78**
LA HABANA	-	1	6	4	0.71	0.47
MATANZAS	-	1	-	2	0.56	0.56**
VILLA CLARA	-	-	2	4	0.64	1.28
CIENFUEGOS	-	-	2	-	1.21	1.21**
S. SPIRITUS	1	-	3	2	2.14	1.43
CIEGO DE AVILA	-	1	3	7	2.30	5.33
CAMAGÜEY	1	1	3	5	2.48	4.15
LAS TUNAS	-	-	-	2	0.56	0.56**
HOLGUIN	2	-	2	2	0.77	0.77
GRANMA	2	4	12	18	5.25	7.88
SANTIAGO DE CUBA	-	1	5	6	2.28	2.74
GUANTANAMO	1	1	3	8	5.63	15.03
ISLA DE LA JUVENTUD	-	-	1	1	2.37	2.37
CUBA	7	10	42	65	1.68	2.60

FUENTE: EDO, PARTE TELEFONICO SUJETO A MODIFICACIONES

* TASA ANUAL ESPERADA, AJUSTADA SEGÚN EL AÑO ANTERIOR.

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

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

Algunos tipos de brotes notificados al SID. Cuba, hasta: 11/04/18.

TIPOS DE BROTES	SEMANAS		BROTES ACUMULADOS		TASA ACUMULADA	
	2017	2018	2017	2018	2017	2018
Alimentos	8	5	56	50	0.50	0.44
Ciguatera *	-	-	4	2	0.04	0.02
Hepatitis viral **	-	-	1	-	0.01	-
EDA	-	-	-	1	-	0.01
IRA	2	-	12	15	0.11	0.13
Agua	-	-	1	1	0.01	0.01
Varicela	4	2	31	33	0.28	0.30

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

Cuba, Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO) Seleccionadas.
Número de casos en la semana y acumulados hasta: 07/04/18.

ENFERMEDADES	EN LA SEMANA		ACUMULADOS		TASAS	
	2017	2018	2017	2018	2017	2018*
FIEBRE TIFOIDEA	-	-	-	-	-	._**
SHIGELLOSIS	7	6	97	119	3.45	4.23
D. AMEBIANA AGUDA	-	-	4	2	0.18	0.09
TUBERCULOSIS	14	9	182	171	5.77	5.42
LEPRA	7	10	42	65	1.68	2.60
TOSFERINA	-	-	-	-	0.01	0.01**
ENF. DIARREICAS AGUDAS	4533	2982	59646	61566	2360.10	2434.45
M. MENINGOCÓCCICA.	-	-	1	2	0.09	0.18
MENINGOCOCCEMIA	1	-	2	-	0.05	0.05**
TÉTANOS	-	-	1	-	0.02	0.02**
MENINGITIS VIRAL	66	51	825	622	28.62	21.57
MENINGITIS BACTERIANA	4	8	107	92	3.17	2.73
VARICELA	468	630	5306	6631	120.28	150.22
SARAMPIÓN	-	-	-	-	-	._**
RUBÉOLA	-	-	-	-	-	._**
HEPATITIS VIRAL	18	4	128	90	3.79	2.66
PAROTIDITIS	-	-	-	-	0.05	0.05**
PALUDISMO IMPORTADO	-	-	7	6	0.19	0.16
LEPTOSPIROSIS	3	-	14	28	0.77	1.55
SÍFILIS	104	118	1362	1391	45.27	46.20
BLENORRAGIA	72	65	867	801	25.90	23.91
INFECC. RESP. AGUDAS	114187	128947	1760547	1970823	56055.23	62708.55

Fuente: EDO PARTE TELEFONICO SUJETO A MODIFICACIONES.

*TASA ANUAL ESPERADA, AJUSTADA SEGÚN EL AÑO ANTERIOR.

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

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

Comité Editor

DIRECTOR: Dr. Manuel E. Díaz González.	JEFES DE INFORMACIÓN:
EDITOR: DrC. Belkys Maria Galindo Santana.	
PROCESAMIENTO ESTADÍSTICO: Téc. Irene Toledo Rodríguez	

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

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