Arbovirus emergentes, actualidades

La presente obra es una recopilación de textos que versan sobre los Arbovirus emergentes en las Américas y que han tendido a convertirse en pandemias que han encendido las alertas epidemiológicas globales. Se toca también el tema de arbovirus que se han detectado a baja escala pero que en algún momento podrían convertirse en pandemias siguiendo las vías de diseminación que dejaron Chikungunya y Zika, como son los virus Mayaro y Usutu. Se discuten temas relevantes como los vectores distintos de Aedes que favorecieron la diseminación de los nuevos arbovirus en las Américas y la afectación neurológica por Chikungunya (microcefalia secundaria como la vista en la cohorte Chimere y Encefalopatia neonatal por Chikungunya), siendo característico y conocida la afectación por Zika, con alta incidencia de casos de Síndrome de Guillain Barré y el denominado Síndrome congénito por Zika. Asimismo se toca la temática del tratamiento farmacológico del Zika principalmente en poblaciones vulnerables como las mujeres gestantes.

Médico especialista en Medicina Interna, experto en arbovirus emergentes, adscrito al Instituto Mexicano del Seguro Social. Columnista experto de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica con el tema de Arbovirus Emergentes. Revisor de revistas especializadas y autor de documentos científicos relacionados a arbovirus emergentes.

978-3-639-53055-1

editorial académica española

editorial académica española

Luis del Carpio Orantes

Arbovirus emergentes, actualidades

Dengue, Chikungunya, Zika, Mayaro y Usutu

Luis del Carpio Orantes

Arbovirus emergentes, actualidades

Luis del Carpio Orantes

Arbovirus emergentes, actualidades

Dengue, Chikungunya, Zika, Mayaro y Usutu

Editorial Académica Española

Impressum / Aviso legal
Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek: Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über http://dnb.d-nb.de abrufbar.
Alle in diesem Buch genannten Marken und Produktnamen unterliegen warenzeichen-, marken- oder patentrechtlichem Schutz bzw. sind Warenzeichen oder eingetragene Warenzeichen der jeweiligen Inhaber. Die Wiedergabe von Marken, Produktnamen, Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen u.s.w. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Información bibliográfica de la Deutsche Nationalbibliothek: La Deutsche Nationalbibliothek clasifica esta publicación en la Deutsche Nationalbibliografie; los datos bibliográficos detallados están disponibles en internet en http://dnb.d-nb.de.
Todos los nombres de marcas y nombres de productos mencionados en este libro están sujetos a la protección de marca comercial, marca registrada o patentes y son marcas comerciales o marcas comerciales registradas de sus respectivos propietarios. La reproducción en esta obra de nombres de marcas, nombres de productos, nombres comunes, nombres comerciales, descripciones de productos, etc., incluso sin una indicación particular, de ninguna manera debe interpretarse como que estos nombres pueden ser considerados sin limitaciones en materia de marcas y legislación de protección de marcas y, por lo tanto, ser utilizados por cualquier persona.

Coverbild / Imagen de portada: www.ingimage.com

Verlag / Editorial:
Editorial Académica Española
ist ein Imprint der / es una marca de
OmniScriptum GmbH & Co. KG
Bahnhofstraße 28, 66111 Saarbrücken, Deutschland / Alemania
Email / Correo Electrónico: info@omniscriptum.com

Herstellung: siehe letzte Seite /
Publicado en: consulte la última página
ISBN: 978-3-639-53055-1

Copyright / Propiedad literaria &cop Luis del Carpio Orantes
Copyright / Propiedad literaria © 2017 OmniScriptum GmbH & Co. KG
Alle Rechte vorbehalten. / Todos los derechos reservados. Saarbrücken 2017

Agradecimientos.

A las Mujeres de mi Vida, que siempre me enseñan algo nuevo todos los días...

Fátima, María Fernanda, María del Carmen,

Martha Isabel, Reyna.

A los Hombres que me acompañan y apoyan incondicionalmente siempre…

Luis Fernando, Enrique, Cuauhtémoc, Luis Pascacio.

Índice

Virosis emergentes en México.....…… 1

Dengue por aparatos y sistemas ….....….....5

Dengue, implicaciones del diagnóstico y clasificación desde la sala de urgencias..…….....10

Dengue vs Leptospirosis, Diagnóstico y tratamiento desde el primer contacto.....…….....15

Dengue y coinfecciones; ¿simbiosis, comensalismo o parasitismo? ….....……....19

Arbovirus emergentes en México, Chikungunya y Zika.....…….....22

Zika y sus vectores, más que Aedes. ….....….....…….....25

Vías de transmisión del Zika, ¿se puede transmitir de persona a persona? .....…….....29

Zika, ¿enfermedad afebril? ….....…….....34

Arbovirus y obstetricia.....…….....40

Microcefalia y Arbovirus.....…….....44

Síndrome Congénito por Zika.....…….....48

Zika, ¿Virus neurotrópico? ….....….....52

Zika, Tratamiento farmacológico.....…….....57

Mayaro y Usutu, ¿en espera de ser pandemias? ….....…….....60

Virosis emergentes en México.

En los últimos años, las infecciones virales han sido de gran afluencia en México. Esto se debe a su difícil control y a su gran capacidad de infectar a grupos de personas en cuestión de días, por lo que se convierten en situaciones de emergencia epidemiológica y demuestran la vulnerabilidad de la población. Se define a las virosis como enfermedades virales emergentes que surgen en momentos y lugares específicos, y que tienen la potencialidad de convertirse en nuevas epidemias, afectando a poblaciones humanas o a diversas especies biológicas. Actualmente tenemos dos infecciones virales que aún consideramos de emergencia epidemiológica: el dengue y la influenza. Asimismo, estamos en emergencia, principalmente en la frontera norte, dado el aparente brote de la infección por el virus del Oeste del Nilo que ha resurgido en el 2012 en la frontera sur de Estados Unidos.

En México, un problema frecuente, reincidente y que aún no ha podido controlarse es el dengue, del cual, según estadísticas, en el 2011 se presentaron 16 387 casos confirmados, con 11 398 casos de dengue clásico y 4989 de dengue hemorrágico (50 defunciones por dengue hemorrágico con una tasa de letalidad de 1.0 por 100 casos). Los estados más afectados fueron Yucatán, Veracruz y Quintana Roo. Para el 2012 (al 10 de julio de 2012), hubo 7822 casos de dengue, de los cuales 5234 corresponden a dengue clásico y 2588 a dengue hemorrágico. Hubo 12 defunciones por esta causa y una tasa de letalidad de 0.46 por 100 casos. Hasta ese periodo, los estados más afectados han sido Yucatán, Veracruz y Chiapas. Pese a que se han realizado acciones de prevención y control de vectores, los sistemas de salud han demostrado ser insuficientes para el control de la endemia en fechas de verano, principalmente con sobrecupo en los hospitales y prevalencia de las defunciones. Respecto a la influenza, que azotó al mundo entero en 2009 y de la cual México no estuvo exenta, las estadísticas demuestran que, en el primer brote (11 de marzo al 27 de mayo de 2009) el total de casos confirmados fue de 12 645, con 120 defunciones y tasa de letalidad del 2.2 %. Para el 2012 (16 marzo 2012), hay un total de casos de 6567 (casos de

influenza en total, incluyendo H1N1), con 258 defunciones. De estos, 5876 fueron por H1N1 con 229 defunciones hasta la fecha mencionada. Lo anterior demuestra que aun la infección por influenza H1N1 prevalece y hay nuevos casos, los cuales parecen incrementarse. Y como es sabido, afectan a población joven y en etapa productiva, por lo que su control debe ser estricto.

Una enfermedad que es todavía rara en nuestro país, pero de la que hay reporte de casos desde 2003, es la denominada fiebre por el virus del Oeste del Nilo, la cual actualmente es una emergencia epidemiológica en Estados Unidos, pues desde sus brotes iniciales en 2002-2003 se reportaron cerca de 3000 casos, con 260 defunciones por año. Del 2004 a 2008 había solo reportes esporádicos de casos; sin embargo, en 2009 y 2011 se reportaron 386 y 486 casos, respectivamente, y actualmente parece resurgir un brote, ya que hasta el día 18 de septiembre de 2012 se habían documentado 1630 casos de la variedad neuroinvasiva (caracterizada por encefalitis, meningitis o parálisis flácida aguda), con 134 defunciones y 40 % de los casos en el estado de Texas, del que Dallas ha sido la ciudad más afectada. En México, se reportaron 6 casos de fiebre por virus del Oeste del Nilo en el 2003, 3 en 2007, y a partir de esa fecha no se han reportado casos en el país. De igual manera, no se han reportado defunciones por dicha causa. El 63.3 % de los casos se centra en Chihuahua.

El estudio de las virosis es interesante, dada la alta virulencia e infectocontagiosidad de los virus, y las probabilidades de diseminación en forma rápida y con periodos de incubación variables que pueden generar epidemias en forma súbita, sin dar oportunidad a un plan de control sobre ellos. Las virosis se caracterizan por síndromes febriles agudos acompañados de múltiple sintomatología acorde con los órganos blanco que suelen afectar. Por ejemplo, el dengue tiene afinidad inicial por el sistema reticuloendotelial, pero en sus formas severas suele afectar los demás órganos, condicionando una falla orgánica múltiple. La influenza ataca preponderantemente a nivel respiratorio y condiciona un síndrome febril y de coriza que de no tratarse

genera inflamación del tejido pulmonar y vulnera las defensas propias que subsecuentemente favorecen infecciones bacterianas concomitantes que casi siempre son las responsables de las defunciones. Asimismo, este síndrome favorece una inflamación sistémica con la subsecuente falla respiratoria aguda, la cual condiciona daño a la microestructura alveolocapilar (y resulta en cuadros de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda con hipoxemia severa) y, de no ser adecuadamente tratado, la muerte. Finalmente, el cuadro febril del virus del Oeste del Nilo, similar al dengue pero con mayor avidez por el tejido neuronal (por algo es denominada como "enfermedad neuroinvasiva") tiene formas severas que resultan en encefalitis, meningitis, meningoencefalitis y parálisis flácida aguda. Si estas no son adecuadamente diagnosticadas y tratadas, determinan el fallecimiento del paciente.

Dado lo anterior y la prioridad de los casos, los gobiernos estatales y las jurisdicciones sanitarias deben redoblar esfuerzos a fin de tener un mejor control sobre los vectores. El dengue aún no se ha podido controlar y mucho menos erradicar; en México y el mundo aún constituye una de las principales causas de morbimortalidad. Afortunadamente aún no tenemos casos del virus del Oeste del Nilo; sin embargo, los médicos de primer contacto deben estar enterados de la enfermedad, su curso clínico y sus manifestaciones, a fin de evitar complicaciones principalmente de índole neurológica y reportar a su sistema de vigilancia epidemiológica local o nacional cualquier caso que cumpla la definición operacional, máxime si nuestro país vecino está viviendo un brote aún no controlado en su frontera sur y con incremento de casos en forma exponencial en el 2012. En cuanto a la influenza, al parecer se le hizo frente en forma oportuna durante el brote de 2009 con el tratamiento específico; sin embargo, eso no evitó que hubiese defunciones y que aún las siga habiendo en el presente año, como ya se expuso. Por eso, el personal médico debe estar alerta ante cualquier caso sospechoso y no dudar en iniciar el protocolo diagnóstico apoyándose en servicios como medicina preventiva o epidemiología para el correcto discernimiento de dichas entidades. Para esto se deberá reportar cualquier caso que se confirme. También habrá que estar informados de las entidades aún raras en nuestro

país, como la fiebre por virus del Oeste del Nilo, de la cual hay múltiples casos reportados en especies zoonóticas diversas y de la que se tienen infinidad de casos reportados desde el área rural hasta en zoológicos, lo cual hace pensar que en cualquier momento se puede desatar un brote de dicha entidad en el país, sin que necesariamente tenga que provenir del extranjero.

Dengue, por aparatos y sistemas.

En la práctica clínica diaria todos estamos familiarizados con la palabra “dengue” haciéndonos pensar en un síndrome febril agudo acompañado de alteraciones hemáticas, principalmente leucopenia y plaquetopenia, y que puede generar fuga plasmática a tercer espacio, sin embargo, en algunas ocasiones nos enfrentaremos ante un cuadro no típico o raro, mejor dicho atípico, el cual sale de la definición previa y que, de no tener el conocimiento sobre ellos, puede hacer desviar nuestra atención hacia otras patologías, perdiéndose tiempo para el diagnóstico y un oportuno tratamiento, por lo que consideramos, todo el personal médico debe estar enterado que el dengue, va mas allá de una fiebre y plaquetopenia, afectándose órganos importantes, que de no controlarse desembocan en el fallecimiento del paciente y en el nulo esclarecimiento de los casos, los cuales la mayoría de las veces, cumplen el criterio de dengue severo o grave, según la nueva definición de la OMS.

Para tener un panorama de lo anteriormente citado, revisaremos las afectaciones del dengue, por los diversos aparatos y sistemas del cuerpo humano.

Sistema Nervioso. La afectación al sistema nervioso es siempre una constante en el dengue, comenzando con la cefalea, la cual es holocraneana y persistente, aunque se alivia con analgésicos simples. La fiebre en pediátricos y en algunos adultos puede generar crisis convulsivas, de las cuales también hay reporte de casos; los casos más raros o poco comunes obedecen a cuadros de encefalopatía (la cual puede ser multifactorial y acompañada por cuadros demenciales agudos, alteraciones electrolíticas, etc.) o encefalitis-meningoencefalitis; además se han reportado hemorragias parenquimatosas y subaracnoideas, en relación a la plaquetopenia. La fisiopatología de estas alteraciones puede estar dada por lesión directa del virus por su neurotropismo, por hemorragias capilares, alteraciones metabólicas concomitantes y por coagulopatía tipo CID (afectación hepática, renal, etc.). Las manifestaciones neurológicas más raras son: síndrome de Guillain Barré, mielitis (encefalomielitis

diseminada aguda), mononeuropatías y polineuropatías. Hay un caso aislado de neuropatía frénica con parálisis diafragmática que se resolvió al curarse el dengue.

Aparato ocular. Tal pareciera que los ojos no tienen ninguna interrelación con las virosis, sin embargo en el dengue se han identificado entidades características y exclusivas de esta virosis, afectándose principalmente a la macula, con la denominada maculopatía por dengue, con múltiples reportes de casos y series de casos. Casos raros incluyen neuropatía óptica, hemorragias retinianas y vítreas, infiltrados cotonosos retinianos, foveolitis, entre otros.

Aparato respiratorio. La manifestación más frecuente y no en relación directa con afectación pulmonar, es el derrame pleural, que rara vez llega a ser masivo y ameritar una toracocentesis. Sin embargo los casos atípicos, hemorrágicos y severos, cursan con hemorragias pulmonares, manifestándose desde hemoptisis hasta insuficiencia respiratoria aguda, que pueden determinar el fallecimiento del paciente de no actuar con prontitud. Excepcionalmente casos de neumonías concomitantes de las cuales no se ha podido establecer relación etiológica, viral primaria por dengue o bacteriana secundaria, aprovechando la inflamación del parénquima pulmonar por la virosis (fenómeno observado en la influenza). Caso aislado de parálisis diafragmática en relación a neuropatía frénica.

Sistema circulatorio. El sistema circulatorio es de los primeros en ser afectados ya que en él, descansa el endotelio vascular uno de los principales blancos de esta virosis, afectándole en forma directa, lo que se traduce en plaquetopenia, fuga plasmática y colapso circulatorio (choque por dengue). Sin embargo, otro de sus elementos primordiales, el corazón, de igual manera es afectado principalmente en forma de miocarditis, la cual se puede manifestar como un síndrome anginoso o por alteraciones del ritmo o de la conducción cardíaca, que en ojos inexpertos pueden interpretar como una coronariopatía o cardiopatía agravada por el dengue, siendo un reflejo de la misma virosis en forma primaria. Hay reportes de casos, que demuestran elevación enzimática, así como alteraciones del segmento ST-T, además de taqui-

bradiarritmias, bloqueos auriculoventriculares en grado variable, principalmente. La miocarditis se comporta como las miocarditis virales y tóxicas, generando necrosis miocárdica, lo cual explica las alteraciones enzimáticas y electrocardiográficas. Es efímero el reporte de derrames pericárdicos, pero pueden existir en el contexto de la fuga plasmática o de una serositis viral a ese nivel.

Sistema digestivo. Uno de los sistemas más afectados, después del reticuloendotelial, del cual algunos de sus órganos forman parte importante (hígado y bazo) y de ahí la estrecha interrelación. Siempre en todos los casos de dengue, no severo y severo, hay elevación de enzimas hepáticas (principalmente TGO, TGP, GGT, DHL) mencionándose que una elevación de TGP mayor de 300 UI tiene factor pronostico para falla renal, hemorragias y muerte, aunque por otro lado se ha demostrado no tienen un factor discriminante entre dengue severo y no severo; asimismo se presenta hipoalbuminemia, no como manifestación de detrimento de la función de síntesis hepática, sino por la fuga plasmática capilar y en raras ocasiones con coagulopatía (lo cual si esta en relación a alteración en la función de síntesis), desarrollándose cuadros graves de hepatitis por dengue, falla hepática fulminante o coagulopatía por consumo, principalmente CID, que la mayoría de veces son mortales. Una manifestación frecuente es la ascitis, así como colecistitis alitiásica, que son parte del dengue hemorrágico (dengue con signos de alarma, según la nueva clasificación OMS) y que ameritan vigilancia estrecha ya que pueden ser factores predictivos de evolucionar a un cuadro severo o grave. En forma más rara se han reportado parotiditis por dengue, diarrea secundaria, cuadros de pancreatitis por dengue y cada vez más frecuentemente, ruptura esplénica espontanea, con formación de hematomas intra y periesplénicos. La ictericia, aunque rara, también puede presentarse en los casos de dengue y no tener predominio sobre hiperbilirrubinemia directa o indirecta. En una cohorte de estudio en Veracruz en el 2011, se estudiaron 8,559 casos de dengue, de los cuales 67% tuvieron manifestaciones gastrointestinales, siendo las más frecuentes: nauseas, dolor abdominal, vomito, hepatomegalia, sangrado gastrointestinal y ascitis,

por lo que se concluye las manifestaciones gastrointestinales son de las principales aunado a la fiebre.

Sistema renal. La manifestación renal más frecuente es la proteinuria, la cual puede ser de grado variable, desde la microalbuminuria hasta síndrome nefrótico. En forma secundaria y en relación al grado de choque, se puede presentar falla renal aguda, que por lo general se auto resuelve. Más atípicamente, se han reportado casos de glomerulonefritis y síndrome urémico hemolítico secundario. Se menciona que una proteinuria mayor de 0.55g/día, podría predecir la evolución de un dengue hemorrágico a severo.

Aparato locomotor. El sistema muscular, que forma parte importante del aparato locomotor, es de los principales afectados y sintomáticos, ya que el paciente siempre presenta la típica "fiebre quebrantahuesos", es decir, mioartralgias leves a severas, que por fortuna suele controlarse con analgésicos simples. Sin embargo las manifestaciones atípicas o poco frecuentes, pueden incluir miositis, rabdomiólisis (afortunadamente rara pero que en formas severas pueden contribuir a falla renal aguda por mioglobinuria) y miopatías agudas, que obligan a descartar neuropatías y síndrome de Guillain Barré.

Sistema hematológico. De las principales manifestaciones bioquímicas del dengue, que incluso ayudan a su diagnóstico, son las alteraciones hematológicas principalmente a las 3 líneas celulares, debiéndose monitorizar hematocrito, hemoglobina, leucocitos y plaquetas, siendo hallazgos típicos del dengue una elevación del hematocrito, que habla de hemoconcentración, fuga capilar y deshidratación, con el subsecuente riesgo de choque; la leucopenia y Linfopenia características de las virosis y la plaquetopenia, que son las constantes para el criterio tanto de ingreso como egreso. En forma más analítica, se ha demostrado alteraciones a nivel endotelial, con mayor activación de células endoteliales, altos niveles de factor de von Willebrand circulante y bajos niveles de ADAMTS-13 (una metaloproteasa y desintegrina que regula, en parte, la trombogénesis), que estos

últimos son los que favorecen la plaquetopenia severa y complicaciones aledañas al dengue, principalmente purpura trombocitopénica trombótica y síndrome urémico hemolítico. Otra complicación principalmente vista en niños, es el síndrome hemofagocítico secundario, una variedad en la cual hay pancitopenia con infiltrado histiocítico en medula ósea, que corresponde a Histiocitosis clase II, y que clínicamente cursa, además de la fiebre prolongada (que la caracteriza), con dolor abdominal intenso principalmente en escolares. Casos aislados de purpura fulminante, con compromiso multiorgánico y muerte. Coagulopatía secundaria.

Sistema dérmico. La piel no queda exenta de la afectación por dengue, y la manifestación dérmica común es un rash cutáneo caracterizado por lesiones maculares diminutas circulares hipocrómicas sobre un nicho eritematoso, denominado coloquialmente como “islas blancas en un mar rojo”. Seguidos de prurito, petequias y equimosis. Raramente conjuntivitis y mucositis.

En resumen es importante el tomar en cuenta que el dengue no siempre será típico, principalmente en casos hemorrágicos o severos, y que puede complicarse cuando hay afectación multiorgánica, lo que conlleva a cuadros de dengue severo que afortunadamente en nuestro medio aun son raros, pero que en países de Asia y Medio Oriente, son muy frecuentes.

Dengue, Implicaciones del diagnóstico y clasificación, desde la sala de urgencias.

La infección por el virus del dengue, es una epidemia que año tras año, se torna complicada de controlar, máxime que en muchos sectores de la salud, no se le da la debida importancia y se sigue manejando como si se tratase de una simple infección sin relevancia.

Sin embargo existen, en muchos países alrededor del mundo, cifras alarmantes de casos crecientes y peor aún, de incremento en la mortalidad, afectándose los diversos grupos etareos y asimismo, grupos especiales como embarazadas y niños, que en algunos casos llevan hasta la defunción, y al analizar algunos casos, nos encontramos en que hubo ciertos aspectos relacionados a la atención, no bien realizados.

El arribo al servicio de urgencias de todo caso sospechoso de dengue, no debe ser tomado a la ligera, debe dejarse en observación e iniciar un protocolo diagnóstico, con los objetivos primordiales de evaluar condiciones generales del paciente, principalmente en el aspecto hematológico y de hidratación, seguidamente de descartar complicaciones aledañas, como fallas hepática o renal; asimismo y continuando con el protocolo es de suma importancia el distinguir desde el servicio de urgencias, entre un caso de dengue clásico de un hemorrágico, ya que estos últimos, es bien sabido, son potencialmente letales, ameritando en algunas situaciones, cuidados intensivos mayores, lo cual debe de enfocarse desde el área de urgencias; de manera similar, hay que tratar de diferenciar de un posible cuadro de leptospirosis, que en nuestro medio es el principal diagnóstico diferencial.

De igual manera es importante evaluar al paciente, principalmente adultos, ya que la gran mayoría presenta comorbilidades que se deben tomar en cuenta, básicamente cardiopatías, hepatopatías o hemopatías, ya que el tratamiento requiere ciertos ajustes, para evitar descompensar la patología de base, lo cual lleva por consiguiente a ensombrecer el pronóstico.

Dado lo anterior, se realiza una pequeña revisión de dichos aspectos enfocándolos inicialmente a la sala de urgencias y posteriormente a continuar el protocolo de estudio completo ya en una sala de hospitalización.

Guía de abordaje inicial.

Todo paciente que cumpla la definición operacional de caso sospechoso de dengue, es decir paciente con síndrome febril agudo, acompañado de cefalea, mioartralgias, dolor ocular, calosfríos, dolor abdominal, rash cutáneo, nauseas, vomito o diarrea, debe ser sujeto de estudio hasta descartar dengue.

Una vez identificado el caso sospechoso de dengue, lo siguiente es definir si se trata de un dengue clásico (fiebre por dengue) o un dengue hemorrágico (fiebre hemorrágica del dengue), así como discernir si es un paciente que se puede manejar como externo o amerita ingreso hospitalario. Esto está determinado por la clínica del paciente principalmente a aspectos relacionados al estado de hidratación, fiebre y ataque al estado general.

Ya en la sala de urgencias, se inicia el protocolo diagnóstico, solicitándose paraclínicos básicos, principalmente citometría hemática completa, donde se revisaran aspectos como la cifra de hemoglobina, hematocrito y la relación hematocrito/hemoglobina, todos en relación a datos de hemoconcentración e indirectamente deshidratación; de igual manera en la misma citometría, datos clave en relación a virosis, leucopenia, linfopenia y plaquetopenia, siendo sumamente rara, la presencia de leucocitosis, aunque hay casos aislados descritos. En forma agregada debe solicitarse

cifra de glucosa, azoados, así como pruebas de funcionamiento hepático, ya que hay alteraciones agudas propias del mismo proceso viral, así como paciente con comorbilidades a dichos niveles. De igual manera, en nuestro medio, una falla renal y hepática agudas, en ocasiones combinadas con alteraciones respiratorias, debe hacernos sospechar una entidad frecuente, leptospirosis, obligando a descartarla

completamente, y en algunas ocasiones y en lugares donde no se cuenta con la infraestructura necesaria para tal fin, evaluar inicio de terapia empírica antimicrobiana (siendo en muchos hospitales una constante), aunque no está justificado su uso en todos los casos de dengue y es un tema de debate actualmente.

Continuando con el protocolo diagnóstico en la sala de urgencias, es imprescindible realizar estudios de imagen, telerradiografía de tórax y ecografía abdominal, aunque esta última puede diagnosticar fugas capilares pleuropulmonares y abdominales, y la radiología convencional en ocasiones necesita una visión experimentada para detectar sobre todo derrames pleurales pequeños. Siendo el de elección de contarse con ello, la ecografía abdominal.

Una vez determinado el caso de dengue clásico o hemorrágico, siendo este ultimo el de mayor prioridad ya que puede evolucionar a un dengue severo con compromiso multiorgánico, cada uno de ellos tiene un seguimiento diferente. Para el dengue clásico o simplemente dengue (fiebre por dengue), basta con realizar citometrías hemáticas en forma diaria esperando el descenso plaquetario máximo con la subsecuente recuperación plaquetaria, siendo en algunas ocasiones el descenso severo (que obliga a empleo de hemoderivados y siendo no privativo de los casos de dengue hemorrágico únicamente), asimismo el monitoreo del transaminemia debe ser cada 48-72 hrs aunque la mejoría de estas está en relación a la mejoría de la citometría hemática.

Cuando se identifica un cuadro de dengue hemorrágico (o dengue con signos de alarma según la clasificación actual), es importante el monitoreo plaquetario el cual puede ser más frecuente, cada 12 u 8 hrs si es necesario con objeto de evaluar el grado de descenso plaquetario, así como el grado de hemoconcentración; asimismo monitoreo diario de pruebas de función hepática y azoados para evaluar inicio de fallas orgánicas posibles. Respecto de los estudios de imagen, se recomienda ecografías cada 48 hrs a fin de evaluar el grado de disminución del líquido extravasado a tercer espacio (por lo general, se monitoriza el líquido abdominal, que

en la mayoría de los casos se reabsorbe en plazo de 48 hrs después de su detección, pudiendo haber en ocasiones incrementos, que obligan a más de 2 ecografías abdominales).

En casos de dengue severo, aquel que cursa con datos de fallas orgánicas múltiples, es imprescindible el descartar un cuadro de leptospirosis icterohemorrágica, ya que cursa de igual manera con datos de lesión renal, hepatocelular y en algunos casos, compromiso respiratorio, cardíaco o muscular. Estos

casos de dengue severo, requieren el soporte hemodinámico desde la sala de urgencias a fin de evitar progresión a falla orgánica múltiple irreversible, que conlleve a la muerte del paciente. Siempre que se identifiquen y de estar a la mano, evaluar ingreso a la unidad de cuidados intensivos. Estos casos ameritan monitoreo diario de todas las constantes importantes por órganos, es decir citometría hemática, química sanguínea, pruebas de funcionamiento hepático completo, gasometría arterial y lactato, CPK, CKMB, troponinas, dependiendo de los órganos afectados.

Es importante solicitar desde la sala de urgencias, apoyo por los servicios relacionados, principalmente epidemiología/medicina preventiva para fines epidemiológicos estadísticos, de identificación del serotipo viral afectante, asimismo en casos de leptospirosis, descartarlas o confirmarlas totalmente. Informar al servicio de Medicina Interna, ya que dicho servicio es el que se encarga del seguimiento hospitalario una vez que concluye la intervención del servicio de urgencias; de contarse con el servicio de Infectología, solicitar su evaluación en casos dudosos o atípicos principalmente, y para descartar con cuadros de leptospira o apoyo en el manejo de dengue severo. Banco de sangre o Medicina trasfusional en los casos que lo requieran. Finalmente, el servicio de Terapia Intensiva, quien debe estar informado desde el arribo de un caso con signos de alarma o confirmación de fallas orgánicas importantes, ya que eventualmente podrían ameritar cuidados especiales por su condición crítica. Raramente, por fortuna, se ameritará de una evaluación

cardiológica, neumológica o neurológica, sin embargo hay que tomarlos en cuenta para aquellos casos atípicos, y severos, que cursen con afectación a dichos niveles.

En conclusión, el dengue debe ser diagnosticado, clasificado y tratado desde la sala de urgencias con objeto de evitar incremento en la mortalidad por casos severos, es por ello que el médico de urgencias tiene la gran responsabilidad de realizar dichas acciones correctamente desde el arribo del paciente a la sala de emergencias

Dengue vs Leptospirosis, Diagnóstico y tratamiento desde el primer contacto.

La infección por el dengue es, sin lugar a dudas, de alta incidencia y prevalencia en zonas tropicales endémicas, de las cuales México forma parte de ellas, y que pese a programas de prevención primaria y control de vectores, no ha podido erradicarse y sigue cobrando vidas año con año, resultando las estrategias que se emplean, en algunas ocasiones, no tan ortodoxas, con tal de intentar limitar los daños, disminuir la incidencia de casos y la mortalidad.

Ahora bien, otra gran problemática a la cual se enfrenta el médico desde la sala de urgencias, son las infecciones que suelen simular un cuadro de dengue, destacándose primordialmente la infección bacteriana por Leptospira, lo cual ha incrementado, en algunas regiones, la tasa de mortalidad y letalidad por no realizarse un diagnostico oportuno y certero, con el tratamiento subsecuente adecuado.

La práctica medica actual, derivada principalmente de medicina basada en existencias más que en evidencias, dada la problemática de salud, ha condicionado que muchos médicos hagan practicas no bien estandarizadas ni reguladas, como la administración "profiláctica" de antimicrobianos a todos los pacientes con dengue o sospecha de dengue, para evitar no diagnosticar un cuadro de leptospirosis en forma correcta o que pase desapercibido, en condiciones en las que no se puede tener un diagnostico serológico o microbiológico exacto, lo cual puede generar desde reacciones alérgicas iatrogénicas, resistencia bacteriana, uso inadecuado y exagerado de antimicrobianos, etc.

Si bien es cierto los cuadros clínicos son similares y pueden confundirse frecuentemente, existen algunos puntos clave que el médico debe conocer y comprender para poder discernir desde el primer contacto con el paciente, sobre una u otra posibilidad, aunque hay registrado en la literatura mundial, casos de

coexistencia de infección por dengue y Leptospira a la vez, lo cual en ocasiones hará prácticamente nula la posibilidad de diferenciarlas, afortunadamente son casos raros.

Dado lo anterior, se realiza una serie de comparaciones entre ambas infecciones con objeto de poder diferenciarlas oportunamente, abordando datos clave para tal finalidad, tanto el punto de vista clínico como el bioquímico.

Actualmente, el médico de primer contacto, debe de tener la agudeza clínica para sospechar un cuadro de dengue y diferenciar un posible cuadro de leptospirosis oculto, para lo cual hay algunos elementos básicos a tomar en cuenta, ya que el cuadro clínico es muy similar en ambos casos, sin embargo en la afectación por Leptospira hay algunos puntos clave que hacen sospecharla desde la revisión clínica, principalmente datos de hemorragia conjuntival, afectación muscular manifestada como mialgias y calambres mas exagerados hacia las extremidades pélvicas e ictericia, asimismo dolor abdominal y calosfríos.

Característicamente en el cuadro bioquímico de dengue, suele haber datos de hemoconcentración, leucopenia, plaquetopenia, linfocitosis en algunos casos al inicio del cuadro, lo que habla de una virosis franca y posterior linfopenia; sin embargo en casos de leptospirosis, la presencia de leucocitosis aunado a plaquetopenia, hace sospechar mas de esta entidad, ya que se relaciona con un cuadro bacteriano.

En la virosis, suele haber transaminemia leve (rara vez mas allá de dos o tres veces el valor normal), casi nunca ictericia (hiperbilirrubinemia), hipoalbuminemia, raramente se encontraran elevación de azoados (reservado en casos severos, o con hipoperfusión severa por choque) y la evolución hacia la gravedad es paulatina, a menos que el paciente acuda tardíamente a revisión médica. La afectación por Leptospira, en contraparte, suele presenciarse desde un inicio con un cuadro más aparatoso y severo con afectación hepática, que en casos severos (Enfermedad de Weil) son más aparentes, con transaminemia severa, hiperbilirrubinemia, así como datos de lesión renal aguda, con elevación de azoados y datos de insuficiencia respiratoria o cardiaca, por afectación a estos niveles.

En hospitales de alta sofisticación, se suelen emplear reactivos de diagnostico rápido, que ayudan a esclarecer las dudas diagnosticas sin embargo, en medios hospitalarios carenciales de recursos, es la clínica la que orienta hacia discernir entre una entidad u otra, aunado a datos básicos de laboratorio clínico. Un estudio que pudiera auxiliar en tal problema, seria la medición de niveles séricos de procalcitonina, la cual suele elevarse en infecciones bacterianas o micóticas, no así en cuadros virales.

Dada la problemática planteada, se ha optado en ocasiones por inicio de antibioticoterapia profiláctica o preventiva, sin embargo se ha demostrado que dichas medidas no han surtido efectos importantes en la resolución de los cuadros y que en ocasiones acarrean efectos adversos de tipo gastrointestinal o alérgico. De igual manera en zonas endémicas identificadas y donde hay necesidad de tener población humana expuesta a dichas áreas, se ha intentado dar dosis profilácticas con resultados dispares, estudios que avalan dicha efectividad para abatir la incidencia y prevalencia de las infecciones, principalmente leptospirosis, y otros que debaten dicha utilidad, no recomendándola. Para la profilaxis se ha recomendado principalmente el uso de Doxiciclina 200mg semanales, sin embargo hay aumento de síntomas gastrointestinales, principalmente nauseas y vomito, y no se demuestra mayor beneficio sobre la incidencia, seroconversión o resolución de la infección.

En nuestro medio, se ha optado por iniciar manejo a base de penicilina sódica cristalina parenteral o Cefalosporinas, sin embargo, no existe ningún estudio que avale dicha práctica actualmente, y solo recomiendan inicio de antibioticoterapia empírica en casos con alta sospecha de leptospirosis en cuadros que inicialmente se catalogaron como dengue, para lo cual, se aconseja tener en cuenta los parámetros de alta sospecha clínica y bioquímica de ambas entidades.

Si bien es cierto, existen cuadros de dengue grave con afectación multiorgánica que no pueden diferenciarse clínica ni bioquímicamente de una leptospirosis, y que por el estado crítico que guardan este tipo de pacientes, estaría justificado el inicio de

antibioticoterapia empírica, no así en los casos leves, que solo cumplen la definición de fiebre por dengue o dengue no grave.

Finalmente, hay que tomar en consideración que estas infecciones cursan rara vez con cuadros atípicos, habiéndose reportado en la literatura mundial, cuadros de virosis por dengue con leucocitosis (algunas series reportan hasta 4,4%), y peor aún, coexistencia de ambas infecciones, dengue mas leptospirosis en un mismo paciente a la vez, lo cual hace sumamente difícil el poder diferenciarlas y tratarlas por separado, principalmente si se trata de cuadros de leptospirosis anictérica o leve, indicándose en estos casos raros o atípicos, el inicio de antibióticos en forma empírica, con objeto de evitar su progresión a falla multiorgánica y la muerte del paciente.

Las pautas actuales de profilaxis en zonas endémicas y con alta incidencia de leptospirosis son a base de Doxiciclina oral en dosis semanales, y los esquemas de tratamiento son variados, desde uso de penicilina sódica cristalina, aminopenicilinas, cefalosporinas de 3ª generación, doxiciclina, macrólidos (principalmente azitromicina en un esquema corto de 3 dias), quinolonas, etc., con duración de 7 a 10 días.

Dengue y coinfecciones; ¿simbiosis, comensalismo o parasitismo?

Dentro de todos los procesos infecciosos virales y no virales (bacterianos, micóticos y parasitarios), destacan algunos casos por su interrelación causal en donde se generan procesos de simbiosis (dependencia de dos organismos entre sí para poder sobrevivir), comensalismo (relación entre dos miembros en los que solo uno se ve favorecido, sin afectar al otro) y/o parasitismo (relación entre dos miembros en los que uno se beneficia y el otro sufre alguna lesión sin beneficio). En el caso de los arbovirus, estos parecieran siempre tener una relación de simbiosis y comensalismo, destacando casi siempre la prevalencia del denguevirus como comensal con otras especies virales y no virales.

Con el advenimiento de los nuevos arbovirus en las Américas, se han reportado ya algunos casos de coinfección por el virus del dengue y chikungunya y dengue con el virus Zika, incluso en un paciente colombiano la coexistencia de dengue, chikungunya y Zika en forma simultánea. Sin embargo haciendo una revisión exhaustiva por diversos buscadores vemos que dengue siempre ha actuado como comensal de otras especies, desde bacterias, hongos, parásitos y por supuesto otros virus. No asi los virus del Zika o chikungunya, que son conocidos desde los años 50s y 60s, no actúan como comensales o al menos no lo han sido en las regiones asiáticas y africanas, salvo muy raras excepciones con casos aislados.

El virus del dengue se ha relacionado de primera mano con otros denguevirus, habiendo reportes de casos de la coexistencia de dos o más denguevirus en un mismo paciente, asimismo se ha reportado otros virus que han sido favorecidos por una primoinfección por denguevirus, tales como virus de la influenza, chikungunya, Zika, virus de la encefalitis japonesa, encefalitis de San Luis, el virus del oeste del Nilo, virus de la hepatitis A y C, Virus de la inmunodeficiencia humana adquirida, Sarampión y virus tan raros como el HTLV1 (virus linfotrópico de células T humanas tipo 1).

De los reportes de casos de bacterias, sobresalen las relaciones de comensalismo con leptospirosis (la más frecuente) y rickettsias (principalmente las causantes del tifus), y reportes de casos aislados como staphylococos, estreptococos, haemophilus, salmonella, klebsiella, E. Coli, etc. En algunas series se han reportado cuadros de bacteremias primarias básicamente por gérmenes gram negativos, principalmente relacionada a dengue grave o choque por dengue. En menor proporción se han reportado, en forma concomitante, infecciones del tracto urinario, endocarditis bacteriana, celulitis, colangitis y colecistitis; asimismo infecciones relacionadas a catéteres vasculares y fistulas arteriovenosas. De igual forma la asociación con bacterias de gran virulencia y agresividad como la melioidosis, producida por la bacteria Burkholderia pseudomallei, que suele ser resistente a antibióticos comunes, ha sido reportada recientemente. En una cohorte de pacientes, se concluyó que el 25% de los pacientes con dengue grave y fiebre prolongada, cursan con bacteremia.

Respecto de infecciones micóticas, solo hay reportes de casos aislados de Candida, en pacientes con dengue grave o choque por dengue, favoreciendo candidemias y candidiasis diseminada.

Por último de las infecciones parasitarias concomitantes, la más frecuente es la coinfección por paludismo (malaria), de la cual hay múltiples reportes de casos, incluso complicados con linfohistiociosis hemofagocitica.

De todo lo anterior surgen interrogantes, del porque el virus del dengue actúa como comensal o si existe algún factor predisponente para que dos o más especies ataquen a un mismo huésped.

En primer lugar, habría que tomar en cuenta los vectores, principalmente de los arbovirus, en donde Aedes aegypti es el principal, sin embargo otras especies como Aedes albopictus, mosquitos del genero Culex y Anopheles, pueden actuar como vectores tanto de virus como de parásitos y transportar en su interior a varias especies a la vez, lo cual explicaría la coinfección virus-virus o virus-parásito, sin embargo no explica la relación virus-bacterias/hongos.

De esta ultima interrogante, podríamos teorizar que el dengue virus, a diferencia de otros como chikungunya o Zika, tiende a afectar al órgano más grande del organismo, el sistema retículo-endotelial (hoy llamado sistema fagocítico mononuclear), derivando de ahí sus síntomas principales como la afectación plaquetaria, leucopenia, linfopenia, fuga capilar por lesión endotelial, esplenomegalia, hepatomegalia, etc. Los demás arbovirus pueden afectar a dicho sistema, sin embargo no es una afectación tan generalizada como la que se ve en denguevirus, y esta condición genera cierta disminución de la respuesta inmune afectando el procesamiento y presentación de antígenos asi como la fagocitosis, lo que explicaría que bacterias y hongos, actuaran como oportunistas, durante la infección por denguevirus, al verse mermado el sistema que los combate.

Con el advenimiento de nuevos arbovirus desde el 2014, comienza a salir a la luz interacciones registradas entre ellos, con casos documentados de coinfección entre Zika y chikungunya 6,27, asimismo reporte de caso de la coexistencia de los 3 principales arbovirus, dengue, Zika y chikungunya. Posiblemente con el paso del tiempo tengamos que discernir entre las 3 posibilidades y encontraremos cada vez mayor incidencia de coinfección entre dichos arbovirus, lo cual plantea retos diagnósticos y terapéuticos; a ese respecto ya se trabaja en pruebas de diagnostico que toman en cuenta las 3 posibilidades comentadas, sin embargo, teóricamente cualquier arbovirus podría tener interacción con otros microorganismos (virus, bacterias, hongos y parásitos). Comienzan a registrarse de igual forma interacciones entre otros arbovirus diferentes de dengue, como Chikungunya con otros gérmenes (leptospirosis), lo cual entraña aun mayores retos epidemiológicos, que se tienen que tomar en cuenta durante las oleadas venideras.

Arbovirus emergentes en México, Chikungunya y Zika.

Los Arbovirus se caracterizan por ser transmitidos de los animales al hombre, a través de vectores artrópodos hematófagos (en nuestro medio abundan mosquitos del género Aedes, principalmente A. aegypti y en menor proporción A. albopictus). Tienen amplia distribución mundial, especialmente en regiones tropicales y subtropicales del mundo, donde se les considera endémicas. Se distinguen entre 300 a 400 especies, de las cuales un tercio afecta al hombre y 40 de ellas causan cuadros clínicos definidos, generando enfermedades emergentes.

Los Arbovirus pueden generar tres grandes síndromes clínicos bien establecidos, aunque no son privativos sobre unos u otros virus, y uno solo de estos puede generar, incluso, los tres cuadros en mayor o menor medida. Estos son:

1.- Síndrome febril acompañado de mialgias, artralgias y exantema. Siendo ejemplos clásicos el Dengue no grave, Chikungunya, Oeste del Nilo, Ross River, Zika, entre otros.

2.- Fiebre hemorrágica con lesión orgánica múltiple (renal, hepática, miocárdica, etc.). Pueden presentarlo el Dengue Grave, fiebre amarilla, Virus de Omsk y Crimea, Chikungunya raramente.

3.- Fiebre con encefalitis. Los ejemplos clásicos serian Virus del Oeste del Nilo, Encefalitis japonesa, Encefalitis equina venezolana, virus de San Luis, etc.

Actualmente se está viendo la aparición de Arbovirosis que se consideraban típicas de Asia y África, tanto en Europa como en América, probablemente favorecidas por la migración humana, sin embargo también el cambio climático ha sido un detonador, ya que al haber cambio en los climas que inicialmente eran fríos o no tropicales, con el calentamiento global, las oleadas de calor y el aumento de la temperatura de los polos, ha propiciado el reporte de casos de virosis exclusivamente tropicales

y subtropicales, como el dengue, en ciudades y países peripolares, tal es el caso de Uruguay o Argentina, que han presentado casos de dicha virosis en últimas fechas, algo que se consideraba raro e insólito, y pese a tener amplia información de las oleadas en América durante finales de los 70s y principios de los 80s, aun no se ha podido abatir.

Ahora bien, Latinoamérica ha sido sorprendida por el advenimiento de una nueva virosis, que se consideraba propia de África y Asia, siendo la producida por el virus Chikungunya, la cual se caracteriza por un síndrome febril similar al dengue, pero con mayor predilección por afectación poliarticular, la cual de no recibir un tratamiento pronto, puede conllevar en una artritis reactiva severa y tornarse crónica, con gran limitación funcional del paciente y a diferencia del dengue, no hay mayor implicación hematológica u orgánica.

El brote de 2013, sobre las Islas de san Martin, en el Caribe, cimbró a toda Latinoamérica, ya que desde dicha localización afectó a Centro y Sudamérica, y actualmente está recorriendo La frontera sur de Norteamérica, localizándose en Chiapas, México, la existencia de diez mil casos sospechosos, sin embargo hasta julio 2015, solo se habían confirmado 524 casos. Dado que fue una virosis emergente y no se previó la pandemia, en muchos de los casos hay subregistro, ya que no se tiene la infraestructura necesaria para el diagnóstico serológico, el cual tarda días en reportarse, sin embargo dada la clínica y bioquímica que presenta esta virosis, es como se ha intentado diferenciar del dengue y darle tratamiento, aunque está por verse la cronicidad de las lesiones y las limitaciones funcionales que esto conllevará.

Por otro lado, en 2014, hizo su aparición otro virus, que al igual que Chikungunya, se consideraba endémico de las regiones de Oceanía, África y Asia, reportándose un caso en Chile y en Brasil en 2015, siendo de igual forma una virosis similar al dengue, pero esta de mayor afectación conjuntival y dérmica, es el denominado virus Zika, y pese a haberse registrado casos de afectación neurológica severa (casos de Guillain Barré) durante un brote en micronesia, no se habían reportado muertes por dicha

causa, teniendo esta virosis un curso benigno y con afectación leve, autolimitada; y al parecer tomará la misma ruta de diseminación del virus CHIK, favorecido por la abundancia de artrópodos hematófagos locales. Sin embargo hasta febrero de 2016 y tras la oleada de Sudamérica, se han reportado 3 defunciones en Colombia y una en Brasil confirmadas por Zika.

Ante todo lo anterior, es deseable que la comunidad médica este enterada de la aparición de las nuevas virosis, y no subestimar la incidencia de casos, intentando en todo momento documentar el diagnóstico para una estadística confiable, que ayude a generar protocolos de diagnóstico y tratamiento oportunos, asi como limitación del daño (prevención secundaria y terciaria).

De igual manera instar a las autoridades sanitarias a mejorar la infraestructura en salud, respecto de estas amenazas epidemiológicas, ya que son pandemias emergentes que muchas veces no dan tiempo a una planificación adecuada, y todo sistema de salud debe estar preparado para afrontarlas; en estos momentos, en la región sur de México, no se tiene el equipo para diagnóstico rápido y este suele tardar entre 7 a 10 días, siendo referido a los laboratorios estatales y nacionales de salud pública, pertenecientes al Instituto de diagnostico y referencia epidemiológicos, en cuyo catálogo, actualmente, solo se realiza detección de Chikungunya por reacción en cadena de polimerasa cuantitativa en tiempo real (RT- qPCR), no estando disponible a toda la población, y en algunos hospitales del sector privado se realiza detección de anticuerpos IgM. No hay método diagnostico para virus Zika en México, probablemente porque se ve lejana la posibilidad de una pandemia en esta región, sin embargo como se ha comentado ampliamente, los Arbovirus, tienen la virulencia, infectividad y patogenicidad necesaria para generar pandemias rápidamente, por lo que sería deseable comenzar a planear protocolos de diagnóstico rápido, para un mejor plan de contingencia y tratamiento.

Zika y sus vectores, más que Aedes.

Los Arbovirus se caracterizan por ser transmitidos de los animales al hombre, a través de vectores artrópodos hematófagos (como los del género Aedes). Tienen amplia distribución mundial, especialmente en regiones tropicales y subtropicales del mundo, donde se les considera endémicas. Se distinguen entre 300 a 400 especies, de las cuales un tercio afecta al hombre y 40 de ellas causan cuadros clínicos definidos, generando enfermedades emergentes.

Se menciona que los mecanismos favorecedores de las pandemias están relacionados a la migración humana y el cambio climático. Respecto de la migración humana, esta siempre es patente, donde el hombre se traslada de una a otra región del globo terráqueo, lo cual constituye una fuente de transporte e inoculación de gérmenes de un sitio a otro. De igual forma el cambio climático, favorecido por la contaminación y destrucción de áreas verdes, está condicionando cambios extremos en los climas, lo cual ha favorecido que entidades nosológicas propias de un área tropical (como dengue, chikungunya y Zika) aparezcan cada vez más en regiones gélidas como por ejemplo Argentina, Paraguay, Uruguay y países de Europa.

En América, hasta el año 2013, el dengue y el virus del oeste del Nilo eran de los principales Arbovirus que aun no habían podido ser erradicados y junto a otras grandes calamidades como la pandemia de Influenza, ponían en alerta epidemiológica a todos los países, en parte por el pobre control sobre los vectores, sin embargo entre 2013 a 2014 aparecieron en estas tierras dos agentes hasta el momento no identificados, siendo el virus de la Chikungunya y el virus Zika. Estos se propagaron rápidamente desde el Caribe colonizando Sudamérica, y posteriormente Centro y Norteamérica, generando una pandemia hasta el momento amenazante de dichas aéreas. De estos, el Zika ha tenido importancia epidemiológica mayor ya que se ha asociado a síndromes neurológicos agudos severos tipo Guillain Barré y afectación perinatal manifestada como microcefalia, que han sido catalogados como neurotropismo del Zika virus.

Se discute la gran oleada del Zika virus, que siguió la misma ruta de diseminación del CHIK virus, la cual se intuye de primera instancia fue favorecida por artrópodos del genero Aedes, del cual el Aedes Aegypti tiene una gran distribución geográfica principalmente en el área urbana, donde se ha acoplado perfectamente a la vida humana. Desde su descubrimiento en Uganda en el año de 1947, el Zika virus ha empleado artrópodos hematófagos del tipo dípteros nematóceros de la familia Culicidae, de los cuales destacan los géneros Aedes, Culex y Anopheles.

En las primeras descripciones de casos en Uganda, Senegal y república centroafricana, el vector principal fue el Aedes Africanus, seguido de A. apicoargenteus y A. Luteocephalus, en menos proporción los vectores aislados fueron A. vittatus, A. furcifer, A. Aegypti formosus; aun en estas fechas, A. Africanus es el principal vector del África tropical aunado al Aedes Opok, de los cuales se ha identificado material viral infectante, de igual forma, se han identificado otros vectores no Aedes, como Anopheles coustani y Mansonia uniformis, asi como Culex perfuscus.

De África a las regiones de Asia y Oceanía, el Zika virus ha tenido como aliados en su propagación a dichas tierras, a vectores del género Aedes, destacando A. Hensilii y A. Polynesiensis, en los brotes de Gabón del 2007 y micronesia - polinesia del 2013 (brotes previos a la propagación americana). Tanto en África, Asia y en Oceanía, de igual forma ha habido participación de A. Aegypti y en menor proporción A. albopictus, este ultimo actualmente tomando importancia epidemiológica como un vector potencial equiparable al A. Aegypti. Sin embargo A. Hensilii y A. Polynesiensis, en estas regiones asiáticas y de Oceanía, tienen mayor importancia epidemiológica para tales Arbovirosis.

En América, al igual que dengue y Chikungunya, el Zika virus tuvo como aliados a los géneros Aedes de la región, principalmente A. Aegypti y A. Albopictus, sin embargo se ha discutido actualmente que en grandes extensiones territoriales del Brasil, país enormemente afectado por esta pandemia y principal blanco de casos de

Guillain barré y microcefalia, los vectores predominantes, por encima de los del género Aedes, se encuentran los del género Culex (principalmente C, quinquefasciatus y C. perfuscus) los cuales son 20 veces más frecuentes en estas tierras que el A. Aegypti, los cuales antes del advenimiento de estos nuevos Arbovirus, se asociaban con la incidencia de casos de virus del oeste del Nilo desde Sudamérica hasta Norteamérica (México).

De igual manera, como se menciona a los vectores del genero Culex, existen otros géneros que podrían actuar como vectores potenciales en el continente americano y que deberían tomarse en cuenta, ante la evidencia de que no solo el género Aedes, es el principalmente implicado en la diseminación de Zika virus, siendo estos parte de la familia Culicidae (dípteros nematóceros), y de los géneros: Sabethes, Haemagogus, Culiseta y Psorophora, entre otros; recordando que la familia Culicidae, está conformada por 39 géneros, 135 subgéneros y con algo más de 3500 especies reconocidas, por lo que los vectores potenciales y favorecedores de la pandemia son mucho más, que el Aedes Aegypti mundialmente reconocido. De igual forma se han implicado vectores de los géneros Anopheles (A. coustani) y Mansonia uniformis, que junto a Culex perfuscus, podría estar implicados en el ciclo zoonótico de transmisión del Zika, en Sudamérica.

Europa podría estar en riesgo dada su colindancia con África, asi como por casos importados desde América y Asia-Oceanía, y el vector más propicio seria A. albopictus, el cual tiene una gran distribución en dicho continente, y puede transmitir 22 Arbovirosis en forma experimental. De igual forma existen formas invasoras que no se asocian a migraciones humanas, tal es el caso de A. koreicus y A. japonicus, que actualmente invaden Europa y Norteamérica y pueden actuar como nuevos vectores del Zika virus en estas regiones.

Muchos estudios realizados durante la oleada de chikungunya se centraron en estudiar únicamente al género Aedes, lo cual constituye un error ya que actualmente como se ha mencionado vectores del genero Anopheles, Culex, entre otros, pueden

actuar como vectores incluso con mayor potencial distributivo del Zika virus, en la región de América, asimismo especies propias de estas regiones como las del genero haemagogus y mansonia podrían actuar de igual forma como vectores.

Sin restar importancia al género Aedes, con sus principales representantes como A. Aegypti y A. Albopictus, que son vectores de importancia indiscutible a nivel mundial, en estas regiones se debe poner énfasis de igual forma en vectores del género Culex, con sus principales exponentes C. quinquefasciatus, C. pipiens, C. nigripalpus y C. perfuscus, asi como del genero Anopheles, como A. coustani, A. albimanus y A. pseudopunctipennis (estos últimos de distribución en Centroamérica y en México). De igual forma otros vectores del género Culicidae, no deben ser ignorados como potenciales vectores, ya que muchas estrategias de control de vectores solo se centran en el género Aedes, lo cual podría explicar el fallo en el control de la propagación de los Arbovirus.

Vías de transmisión del Zika, ¿se puede transmitir de persona a persona?

La enfermedad por virus Zika, es una infección viral aguda producida por un flavivirus similar al dengue, la cual es una Arbovirosis, es decir es transmitido por vectores. Se caracteriza por un síndrome febril, aunque varia la incidencia de fiebre, acompañándose de exantema maculopapular morbiliforme y conjuntivitis no purulenta, como sus principales distintivos clínicos, en menor medida se presentan mioartralgias, cefalea, cólicos abdominales y diarrea. No se conoce un tratamiento específico, el cual es sintomático, ni existe una vacuna efectiva al momento actual.

Actualmente se distinguen diversas vías de transmisión además de la de vector a persona, destacando la ocupacional, perinatal, por trasfusión de hemoderivados, contacto sexual y recientemente, transmisión de persona a persona.

Transmisión de vector a persona (zoonótica y antroponótica).

Desde su descubrimiento en Uganda en el año de 1947, el Zika virus ha empleado artrópodos hematófagos del tipo dípteros nematóceros de la familia Culicidae, de los cuales destacan los géneros Aedes, Culex y Anopheles, siendo los principales A. Aegypti, albopictus, hensilii y polinesiensis. Tiene diversos hospederos intermedios, desde los cuales puede infectar a los humanos, destacando mamíferos, principalmente primates y roedores, así como también aves y reptiles, sin embargo en el ser humano es en donde se desarrolla notablemente, siendo su huésped definitivo (transmisión zoonótica). Durante la fase aguda, el virus puede pasar de una persona enferma a una sana, a través de la picadura del vector y continuar el ciclo de transmisión por vectores, humano-vector-humano (transmisión antroponótica).

Transmisión ocupacional.

Existen reportes de casos aislados de transmisión del virus Zika durante su manipulación en laboratorios, sin embargo son esporádicos y en relación a romper protocolos establecidos de protección durante la manipulación de inóculos o fomites.

Transmisión perinatal o vertical (madre a hijo).

Los primeros registros de la transmisión perinatal datan del primer brote acontecido en la Polinesia Francesa durante diciembre de 2013 y febrero de 2014, con 28,000 casos de personas infectadas, donde se reportaron dos casos documentados de infección por Zika en los recién nacidos, asimismo se detectaron probablemente antígenos por PCR-RT en la leche materna, sin embargo los cultivos específicos fueron negativos. La afectación perinatal de las Arbovirosis puede condicionar amenaza de aborto, amenaza de parto pre-término, aborto incompleto y completo, así como retraso en el crecimiento intrauterino y desnutrición in útero, hasta muerte fetal, en los primeros dos trimestres del embarazo. La transmisión del virus del Zika ha sido documentada durante la gestación, teniendo gran importancia ya que se ha demostrado que existe repercusión sobre el feto, principalmente a nivel del SNC en formación, probablemente por un gran neurotropismo viral que explicaría también la alta incidencia de casos de Guillain barré. El daño encefálico culmina en microcefalia, sin embargo las alteraciones anatómicas son diversas a nivel del sistema nervioso como calcificaciones, agenesia de cuerpo calloso, dilatación de ventrículos laterales, hipoplasia del cerebro medio y cordón espinal, degeneración walleriana en los tractos espinales descendentes. Evidenciándose material viral tanto en tejido cerebral, como placenta y liquido amniótico. Lo cual lleva a incrementar aún más la sospecha causal de Zika y microcefalia.

Las alteraciones anatómicas (calcificaciones y afectación ventricular principalmente) y la microcefalia pueden ser detectadas in útero a través de ecografías seriadas, por lo que se recomienda ampliamente para dar seguimiento a las gestantes afectadas por el virus Zika.

Recientemente se habla de afectación perinatal tardía, es decir recién nacidos de madres que tuvieron la infección durante la gestación, que nacen aparentemente normales o con alteraciones mínimas y con el transcurso del desarrollo en su etapa de

recién nacido, presentan retraso en el crecimiento cefálico (microcefalia tardía) con el subsiguiente daño psicomotriz.

Respecto del periodo de lactancia, se menciona que pudiera existir transmisión a través de la leche materna, ya que se ha identificado material viral por PCR-RT, sin embargo al cultivar la leche no se han evidenciado reportes de positividad. Pese a ello, se recomienda tomar en cuenta la posible transmisión vía lactancia materna.

Trasmisión por trasfusión de hemoderivados.

De igual forma es durante el brote de la Polinesia Francesa (2013-2014), que se evidenció la transmisión del Zika por donación de hemoderivados, donde se detectó que un 3% (42 de 1,505 donadores asintomáticos al momento de la toma sanguínea) fueron positivos a Zika por técnica de PCR. Se han reportado casos con transfusión de plaquetas (Brasil) , en que un donador pre-sintomático al momento de la toma, infectó a dos receptores. Actualmente se considera un agente de alto riesgo de ser transmitido por trasfusión de hemoderivados, por lo que se recomienda el escrutinio de Zika virus de donadores que vivan en áreas endémicas por técnicas de PCR. Se están empleando agentes químicos (amotosalen –un psoraleno sintético- que impide la replicación del ADN/ARN viral) y luz ultravioleta para inactivar el virus Zika en hemoderivados, principalmente plasma fresco congelado, siendo efectivo casi siempre al 2º proceso de 5 programados, con demostración de carga viral indetectable. Existen otros factores como la carga viral al momento de la donación, la cual entre más elevada, se detecta más eficientemente, y en pacientes asintomáticos esta puede no ser significativa (a menudo los donadores asintomáticos han tenido cargas virales de 3.40–6.91 log copias/mL), pero conlleva riesgo de transmisión, por lo que debería medirse la carga viral de los donadores de zonas endémicas, aunque estén asintomáticos.

Transmisión sexual.

Desde la documentación del virus Zika en el semen, el cual puede habitarlo hasta por 62 días después de iniciado el cuadro, se ha establecido la transmisión sexual del mismo. El primer caso de igual forma es parte del primer brote en la Polinesia Francesa, donde se documentó un caso con hematospermia y disuria, siendo los principales datos clínicos que sugieren colonización del tracto genital masculino, aislándose el Zika virus de dicha secreción seminal. Se ha documentado que la transmisión sexual ocurre entre los días 32 a 41, después del inicio de los síntomas y que después del día 62, el semen no es infectante, por lo que se sugiere usar protección sexual por 2 meses, una vez iniciado el cuadro. Se ha documentado la transmisión sexual a través del sexo oral y vaginal, mediada por secreciones infectantes como saliva, líquido pre-eyaculatorio, secreción vaginal y el semen. Al igual que otros flavivirus, Zika puede detectarse tanto en orina como en el semen, por lo que podrían tener utilidad al momento del diagnóstico.

Transmisión de persona a persona.

Recientemente se han documentado tres casos, (uno en Utah y dos en Florida, en los estados unidos de Norteamérica), en los que se destaca la transmisión de persona a persona. El primer caso (Utah), la transmisión al parecer fue de un enfermo a su cuidador (era su hijo), al parecer asociada a una gran carga viral del enfermo (100,000 veces más alta que la habitual) y por contacto directo (sin haber contacto sexual ni viajes recientes a zonas endémicas), el enfermo (paciente senil) falleció, no habiendo una causa clara, se mencionan comorbilidades y que el deceso fue precedido de una trombocitopenia severa. Hay un reporte de deceso por Zika en Puerto Rico, donde también se menciona una trombocitopenia severa. Los otros dos casos, destacan por no haber contacto sexual ni haber tenido viajes a zonas endémicas recientemente, estando aun bajo estudio. De confirmarse la transmisión de persona a persona, entraña graves problemas de control sobre la infección por zikavirus y urge a crear una vacuna efectiva para evitar una mayor afectación universal o pandemia

global. Asimismo, al parecer se están documentando criterios de gravedad de esta virosis, que es la trombocitopenia severa y carga viral exageradamente elevada.

Conclusión.

El virus Zika tiene un comportamiento distinto del resto de los arbovirus, destacando su infectividad y su potencial contagiosidad, demostrada esta ultima en sus vías de transmisión, que son desde las conocidas previamente con la de vector a persona y la perinatal, sin embargo ha destacado la transmisibilidad a través de hemoderivados y por vía sexual, y ahora una nueva alerta, que es la transmisión de persona a persona, teniendo esto gran importancia epidemiológica e infectológica, ya que de confirmarse, se deberán tomar medidas especificas, desde la medición obligada de la carga viral en pacientes afectados más severamente por clínica, o que bioquímicamente presenten trombocitopenia (factores de mal pronóstico), debiéndose estos, manejarse en aislados y con medidas de protección especificas (de contacto, por gotas, por aire, etc.). Asimismo hacer hincapié en la prevención de la transmisión por hemoderivados, haciendo escrutinio del Zika virus en donadores y en los hemoderivados diversos, así como tratar los mismos, con objeto de limitar la transmisión. Reforzar la educación sexual en los enfermos para que se protejan (idealmente con métodos de barrera) al menos por dos meses, después de iniciado el cuadro. Tomar en cuenta la posible transmisión a través de la leche materna.

Zika, ¿enfermedad afebril?

Característicamente las arbovirus pueden generar tres síndromes clínicos bien establecidos: síndrome febril agudo, fiebre hemorrágica y fiebre con encefalitis. En todos, la característica principal es la presencia de fiebre, siendo uno de sus principales criterios diagnósticos, que incluso los departamentos de epidemiologia, descartan cuadros de arbovirosis si esta no está presente.

Se habla de cuadros "atípicos" los cuales a menudo no cumplen las definiciones operacionales de caso, y frecuentemente son ignorados por los servicios de vigilancia epidemiológica, sin embargo en la práctica clínica, si se les da la importancia debida, ya que existen muchos reportes de casos con cuadros atípicos de dengue (variando desde cuadros neurológicos agudos graves, neumonías virales, hemorragias pulmonares, pancreatitis por dengue hasta diátesis hemorrágicas, entre otros); se han reportado series de casos de dengue afebril con una incidencia de hasta 44%. Respecto de la chikungunya y Zika, hay poca información al respecto.

Chikungunya en sus series de casos al parecer todas cumplen con el cuadro febril agudo aunado a las artralgias severas y exantema. De la infección por Zika virus, destaca que esta no es siempre un síndrome febril agudo, aunque la definición de caso menciona: cuadro febril agudo mas la presencia de exantema maculopapular y conjuntivitis no purulenta, acompañado de uno o más de los siguientes: mialgias, artralgias, cefalea o dolor retroocular.

Las definiciones operacionales fueron creadas para poder englobar un diagnostico más preciso al cumplir criterios clínicos y/o de asociación epidemiológica específicos. Las definiciones de caso abordan caso sospecho, caso probable y caso confirmado, siendo las definiciones de los principales arbovirus las siguientes:

Dengue

Caso sospechoso de Fiebre por Dengue o Dengue no Grave: Toda persona de cualquier edad que resida o proceda de una región en la que haya transmisión de la enfermedad y que presente cuadro febril inespecífico o compatible con infección viral.

Caso probable de Fiebre por Dengue o Dengue Grave: Todo caso sospechoso que presente fiebre y dos o más de las siguientes características: cefalea, artralgias, mialgias, exantema, dolor reto-ocular. En menores de 5 años, el único signo a considerar puede ser la fiebre.

Caso confirmado de Fiebre por Dengue o Dengue no Grave: Todo caso probable en el que se confirme infección reciente por virus de dengue mediante técnicas de laboratorio, esté asociado epidemiológicamente a otro caso confirmado o no se disponga de resultado de laboratorio.

Chikungunya

Caso Sospechoso de Fiebre Chikungunya: Toda persona que presente cuadro febril agudo más la presencia de poliartralgias severas (incapacitantes) o artritis de comienzo agudo y que se identifique alguna asociación epidemiológica (Presencia del vector Aedes aegypti o Aedes albopictus; Antecedente de visita o residencia en áreas de transmisión en las dos semanas previas al inicio del cuadro clínico; Existencia de casos confirmados en la localidad).

Caso Confirmado de Fiebre Chikungunya: Todo caso sospechoso con resultado positivo a virus Chikungunya mediante alguna de las siguientes pruebas de laboratorio específicas: Detección de ARN viral mediante RT-PCR en tiempo real en muestras de suero tomado en los primeros cinco días de inicio de la fiebre o Detección de anticuerpos IgM en muestra de suero a partir de sexto día de iniciada la fiebre.

Zika

Caso Probable de Infección por Virus Zika: Toda persona que presente cuadro febril agudo más la presencia de exantema maculopapular y conjuntivitis (no purulenta) y

se acompañe de uno a más de los siguientes: mialgias, artralgias, cefalea o dolor retroocular, y que se identifique alguna asociación epidemiológica (similar a chikungunya).

Caso Confirmado de Infección por Virus Zika: Todo caso probable con resultado positivo a virus Zika mediante la detección de ARN viral mediante RT-PCR en tiempo real en muestras de suero tomado en los primeros cinco días de inicio del cuadro clínico.

Como se puede apreciar en todas las definiciones operacionales un criterio importante de diagnóstico es la presencia de fiebre, sin la cual en algún momento los casos se pudieran infravalorar y la estadística no ser del todo cierta. En la práctica tanto dengue como chikungunya parecen cumplir la definición cabalmente (aunque como ya se comentó hay reportes de dengue afebril), sin embargo Zika desafía su definición operacional, con casos que cursan afebriles siendo representados mas por el exantema pruriginoso, conjuntivitis no purulenta, cefalea y mioartralgias, en otros casos (atípicos), se han reportado cólicos abdominales, síndrome diarreico, entre otros.

En fechas recientes al sureste de México (específicamente Chiapas), ha llamado fuertemente la atención la presencia de casos caracterizados por conjuntivitis no purulenta, exantema y mioartralgias, sin fiebre, que bioquímicamente presenta solo leve linfopenia o una citometría hemática normal, aunque una cohorte de pacientes en Tapachula, Chiapas, reportó fiebre y mialgias hasta en un 71% de los afectados. Dicha situación ha puesto en duda la real existencia de casos de Zika aunado a que no existen medios comunitarios para poder realizar la confirmación serológica, estando muy lejos el alcance de los laboratorios estatales de salud pública o el INDRE (instituto de referencia epidemiológica), en donde si se realiza la detección de Zika por PCR en tiempo real. De igual forma ha puesto a pensar que si los casos de Zika cursan afebriles, esto podría acarrear dificultades técnicas al momento del diagnostico, ya que no se sospecharían los casos por no cumplir la definición operacional, y además, podrían presentarse cada vez más casos afebriles (que bien podrían

considerarse atípicos) pasando inadvertidos y no relacionándose a cuadros de microcefalia o Guillain barré. En otras definiciones se maneja, erróneamente los términos de casos “subfebriles” o con “fiebre leve”, que hacen alusión a cuadros de febrícula (temperatura corporal situada entre 37.3°C a 37.6°C).

En la bibliografía mundial se ha revisado los cuadros clínicos de las diferentes endemias de Zika y la actual pandemia americana, destacando que en algunas series de casos no siempre se cumple el requisito de la fiebre, la cual puede variar acorde a las distintas áreas afectadas, yendo de un 35% hasta 100% de los afectados. En las diversas series publicadas, destaca la actual pandemia en Brasil, la cual reportó tan solo en 2015, 13,786 casos, de los cuales únicamente el 35% presentó fiebre, sin embargo hacia mediados de octubre de 2016 los casos acumulados son 196,976 de los cuales la incidencia de fiebre es del 65%; en 2013-2014 en la polinesia francesa, de los 297 casos, solo el 72% presentó fiebre (ver cuadro 1). Asimismo existen reportes de casos de infección por Zika sin fiebre.

En resumen del meta análisis, se menciona que la frecuencia de fiebre de los estudios de caso aislado fue de 84%, mientras que los estudios observacionales y de cohortes, reportaron fiebre hasta un 66%.

En la última revisión del Manual de procedimientos estandarizados para la vigilancia epidemiológica de las enfermedades transmitidas por vectores, de la Dirección General de Epidemiología de la Secretaria de Salud de México, versión 1 agosto 2016, la definición operacional para infección por virus Zika sufre una modificación respecto del tema que se está tratando, relegando la fiebre a un nivel secundario, tomándose en cuenta básicamente el exantema como criterio principal, quedando de la siguiente manera:

Caso Probable de Enfermedad por el Virus del Zika:

Paciente que presente exantema (Generalmente maculopapular y pruriginoso) y al menos dos o más de los siguientes signos o síntomas:

• Fiebre,

• Cefalea,

• Conjuntivitis (no purulenta/hiperemia),

• Artralgias,

• Mialgias,

• Edema periarticular,

• Prurito,

• Dolor retroocular.

Y que se identifique alguna asociación epidemiológica como:

• Presencia del vector Aedes aegypti o Aedes albopictus, o

• Antecedente de visita o residencia en áreas de transmisión en las dos semanas previas al inicio del cuadro clínico, o

• Existencia de casos confirmados en la localidad.

• Tenga antecedente de contacto sexual sin protección en las 2 semanas previas a la aparición de los síntomas, con una persona que en las 8 semanas previas al contacto sexual tenga antecedente de residencia o viaje a un área con transmisión local del ZIKV o con presencia de vectores.

De igual manera en la población obstétrica se redefine la definición operacional aunada al riesgo de síndrome congénito por Zika, quedando se la siguiente manera:

Caso Probable en mujeres embarazadas de Enfermedad por el Virus del Zika:

Toda mujer embarazada que presente dos o más de los siguientes signos o síntomas: fiebre, exantema, conjuntivitis (no purulenta), cefalea, mialgias, artralgias o dolor retroocular, edema periarticular, prurito y que se identifique alguna asociación epidemiológica.

Y que se identifique alguna asociación epidemiológica como:

• Presencia del vector Aedes aegypti o Aedes albopictus, o

• Antecedente de visita o residencia en áreas de transmisión en las dos semanas previas al inicio del cuadro clínico, o

• Existencia de casos confirmados en la localidad.

• Tenga antecedente de contacto sexual sin protección en las 2 semanas previas a la aparición de los síntomas, con una persona que en las 8 semanas previas al contacto sexual tenga antecedente de residencia o viaje a un área con transmisión local del ZIKV o con presencia de vectores.

Dado lo anterior se puede concluir que la infección por virus Zika no siempre es un síndrome febril agudo (lo cual le confiere un cuadro atípico, Zika atípico), incluso algunos autores han propuesto que se cambie el nombre de fiebre por Zika, por el de "enfermedad por virus Zika". Siendo las principales manifestaciones para sospecharlo actualmente: la conjuntivitis no purulenta y exantema maculopapular como criterios mayores, acompañada de mialgias, artralgias, cefalea y dolor retroorbitario como criterios menores, debiéndose modificar la definición operacional de caso sospechoso, ante estas evidencias.

Tomar en consideración que dada la dificultad de acceder a una serología confirmatoria, estos criterios deben bastar para realizar un diagnostico clínico e instaurar un tratamiento oportuno, identificando cuadros severos (predominio de cefalea, obnubilación, desorientación, etc.) que podrían condicionar afectación neurológica aguda grave (enfermedad de Guillain barré), además de tratar siempre de obtener la confirmación serológica para tener un adecuado registro de casos.

Arbovirus y obstetricia.

Los arbovirus son virus tanto ADN como ARN virus de diversas familias que se caracterizan por ser transmitidos al humano a través de vectores artrópodos hematófagos (principalmente del género Aedes y Culex, entre otros dípteros Culicidae) y destacan por condicionar tres grandes síndromes clínicos :

1.- Síndrome febril acompañado de mialgias, artralgias y exantema. Siendo ejemplos clásicos el Dengue no grave, Chikungunya, Oeste del Nilo, Ross River, Zika, entre otros.

2.- Fiebre hemorrágica con lesión orgánica múltiple (renal, hepática, miocárdica, etc.). Pueden presentarlo el Dengue Grave, fiebre amarilla, Virus de Omsk y Crimea, Chikungunya raramente.

3.- Fiebre con encefalitis. Los ejemplos clásicos serian Virus del Oeste del Nilo, Encefalitis japonesa, Encefalitis equina venezolana, virus de San Luis, etc.

Recientemente en el Continente Americano hubo una pandemia tanto de Chikungunya como de Zika, agregándose al ya conocido Dengue, y destacó en la esfera obstétrica la infección por virus Zika por su afectación perinatal, conformándose el denominado síndrome congénito por Zika asociado a transmisión vertical materno-fetal, así como por ser transmitido por vía sexual y transfusiones de hemoderivados, entre otras peculiaridades.

En forma menos agresiva otros arbovirus han tenido implicaciones en el área obstétrica condicionando cuadros diversos pero afortunadamente de menor incidencia, desde amenaza de aborto, abortos incompletos y completos, amenaza de parto pretérmino, retraso en el crecimiento intrauterino, desnutrición in útero, y malformaciones fetales, principalmente durante el primer y segundo trimestres de la gestación.

Dengue. Arbovirus de tipo flavivirus, ARN virus, denguevirus (DENV), se han reportado casos de amenaza de aborto y parto pre término, así como abortos en forma esporádica, de igual forma se reporta mayor riesgo de hematomas placentarios y hemorragias asociadas al embarazo y a las alteraciones hematicas propias de la virosis, sufrimiento fetal, muerte fetal in útero y muerte neonatal. Asimismo condicionando transmisión vertical y dengue neonatal (cursando el recién nacido con leucopenia y plaquetopenia) con una incidencia promedio de 1.6%, sin embargo en una serie de casos en México, ha sido inocua esta infección neonatal, ya que los casos reportados no han tenido mortalidad. Los neonatos afectados se recuperan sin secuela alguna. No se han reportado malformaciones fetales.

Chikungunya. Arbovirus de tipo alfavirus, ARN virus, se ha reportado transmisión materno-fetal elevada hasta de 49%, condicionando Chikungunya neonatal con cuadro exantemático severo y poliartralgias. Se consideraba que no condicionaba alteraciones fetales neurológicas mas allá del cuadro comentado, sin embargo se documento una cohorte de pacientes, denominada cohorte CHIMERE, durante la epidemia en las Islas Reunión, en la cual se estudio la función neurocognitiva de 33 niños que habían sido afectados por Chikungunya neonatal, demostrándose encefalopatía neonatal severa en 12 casos, 5 presentaron microcefalia y 4 parálisis cerebral, con lo que se demuestra que la infección por Chikungunya puede condicionar además del cuadro exantemático neonatal, daño cerebral neonatal diverso, predominando la encefalopatía. Recientemente en la pandemia de Brasil, se ha reportado un caso de encefalopatía neonatal por chikungunya que viene a reforzar lo mencionado.

Zika. Arbovirus de tipo flavivirus, ARN virus, antes de la llegada de este virus a las Américas, eran pocos o aislados los reportes de alteración neurológica neonatal, sin embargo en la pandemia sudamericana condicionó muchos casos de microcefalia, aunado a otras alteraciones importantes como calcificaciones placentarias, oligo/anhidramnios, restricción del crecimiento intrauterino, artrogriposis,

deformidades en pies, piel cabelluda redundante, cataratas y calcificaciones oculares, anormalidades del cerebro con/sin microcefalia, atrofia cerebral, calcificaciones cerebrales, hipoplasia del cuerpo calloso, hipoplasia y calcificaciones cerebelares, calcificación subcortical y muerte fetal, todo lo cual constituye el denominado Síndrome Congénito por Zika. En México hasta el 17 de Noviembre de 2016, no se han reportado casos de este sindrome, sin embargo tanto en la frontera norte como la sur ha habido reportes de casos, en los Estados Unidos de Norteamérica, 31 casos confirmados y en Guatemala 15 casos confirmados; en países de Sudamérica como Colombia hay reporte de 58 casos, sin embargo la mayor incidencia es en Brasil con 2,143 casos, según el reporte de la OMS/OPS.

Dado lo anterior es importante que se tomen estrategias durante la etapa obstétrica para diagnosticar oportunamente las virosis e iniciar tratamiento oportuno o seguimiento obstétrico estrecho. Respecto del dengue, parece ser el mas inocuo, aunque es importante la toma de decisiones como la interrupción de la gestación la cual no debe realizarse durante la etapa febril o critica por las posibles complicaciones principalmente hemorrágicas. De la infección por chikungunya no parece haber mayor alteración durante la gestación, siendo su principal problemática la perinatal, con el riesgo de encefalopatía, microcefalia o parálisis cerebral en los neonatos afectados.

La infección por virus zika tiene trascendencia mayor que los demás arbovirus por todo el espectro de afectación que se ha identificado, desde la transmisión sexual, la transmisión materno-fetal con el denominado Síndrome Congénito por Zika, por lo que se ha estudiado en forma más estrecha, habiendo actualmente líneas de investigación y protocolos epidemiológicos con objeto de disminuir la incidencia de estos casos, algunas de las cuales son :

1.- Sofosbuvir. Fármaco inicialmente empleado en pacientes con hepatitis C, que en monoterapia esta considerado dentro de la categoría B de fármacos a emplear en el

embarazo, el cual ha demostrado inhibir la replicación del virus zika, por lo que se están realizando estudios experimentales con buen resultado hasta el momento.

2.- Vigilancia epidemiológica integral, solicitándose a toda embaraza con síndrome febril o exantemático, que cumpla las definiciones operacionales, serología para Dengue, Chikungunya y Zika, con objeto de poder identificar los casos positivos y una mejor estadística de los casos, asimismo para tomar precauciones en pacientes que pudieran tener una elevada morbimortalidad, principalmente en coinfecciones (ha habido reportes de coinfeccion por dengue-zika, así como reportes aislados de coinfección triple por zika-dengue-chikungunya).

3.- Reforzamiento del control prenatal, con realización de ecografías obstétricas y morfológicas fetales mensuales, en pacientes que presentan o presentaron la infección por virus zika (y en menor medida Chikungunya), principalmente durante el primer y segundo trimestre de la gestación.

Finalmente pese a no tener incidencia de casos en nuestro país, es importante estar al pendiente de los protocolos y recomendaciones internacionales para poder hacer frente a los casos de llegar a presentarse y continuar la vigilancia estrecha durante los meses de mayor incidencia.

Microcefalia y Arbovirus.

La microcefalia, definida como la circunferencia de la cabeza dos desviaciones estándar disminuida del rango normal según edad y sexo, puede ser primaria o secundaria, y tener diversos agentes causales como trastornos genéticos (congénita), toxinas, fármacos, alteraciones del metabolismo y procesos infecciosos diversos.

De las condiciones infecciosas estas pueden ser bacterianas como la microcefalia por sífilis congénita, parasitarias como el caso de la toxoplasmosis, pero siempre los virus tienden a ser más agresivos, comentándose por su neurotropismo (afinidad por el tejido cerebral para cumplir su ciclo vital), destacando infecciones congénitas como rubeola, herpes, citomegalovirus o VIH.

Dentro del grupo viral, destacan los Arbovirus por su facilidad para constituir pandemias a través de vectores que los diseminan rápidamente, siendo ejemplos clásicos los virus del dengue, chikungunya y Zika.

Respecto del dengue se comenta afectación desde el embarazo, condicionando cuadros de amenaza de aborto, abortos incompletos y completos, amenaza de parto pretermino, desnutrición in útero y muerte in útero, así como muerte perinatal, siendo reportes de casos aislados durante la época en que afectan más a la población 4. Sin embargo se han estudiado series de casos en donde se ha demostrado dengue materno (transmisión vertical) y pese a que el producto desarrolló dengue neonatal, la mortalidad es casi nula sin afectación de ningún tipo para el producto.2 Existen otras series de casos, en donde los cuadros de dengue fueron más severos (choque por dengue y dengue grave) en donde se reporta muerte materna y perinatal, en ningún caso se reportó microcefalia.

Entre 2013 y 2014, América se vio atacada súbitamente por dos Arbovirus emergentes hasta entonces nunca vistos en estas tierras, siendo chikungunya y Zika los implicados; de orígenes africanos y diseminados por Asia y Oceanía (micronesia y polinesia) para después llegar al Caribe y de ahí extenderse a toda Latinoamérica,

Chikungunya fue el primero en llegar y generar una oleada con cuadros similares a dengue pero con mayor afectación dérmica y principalmente artropatías diversas incluso indiferenciable de una artritis reumatoide. Respecto de la afectación durante el embarazo, los datos apuntan a las mismas afectaciones producidas por el dengue, sin embargo algunos investigadores vieron que la afectación neonatal por chikungunya generaba alteraciones neurológicas, tal es el caso de la cohorte CHIMERE (en 2005 y 2006, tras la pandemia en las islas Reunión, se realizo un estudio de cohorte, reclutándose inicialmente 1298 nacidos vivos, de los cuales 653 fueron expuestos a CHIK virus durante la gestación, de estos fueron seropositivos 378 niños, cumpliendo el criterio para estudio solo 33 de ellos a quienes se aplicaron pruebas para evaluar la función neurocognitiva), donde se estudió la transmisión madre-hijo de CHIK virus, encontrándose 12 casos de encefalopatía severa asociada a CHIK virus, de los cuales 5 desarrollaron microcefalia y 4 casos con parálisis cerebral, los estudios de resonancia magnética demostraron afectación de la sustancia blanca predominando en los lóbulos frontales; recientemente se re-estudio esta cohorte (2016), analizando los resultados del estudio del liquido cefalorraquídeo encontrando que el 24 de los casos tuvieron encefalitis por Chikungunya, con una tasa de letalidad del 16.6% y con tasa de discapacidad permanente de entre 30-45%.

Existe otra cohorte de pacientes de la India, donde se demostró encefalopatía en 8 neonatos con CHIK neonatal, presentando daño cerebral severo. En resumen, chikungunya condiciona afectación cerebral en forma de encefalopatía de grado variable, encefalitis aguda y más rara vez, microcefalia en recién nacidos 9. Dicha afectación se ha comprobado con casos americanos principalmente en Sudamérica.

Respecto de la infección por Zika, ha destacado por encima de las demás Arbovirosis, ya que al parecer el virus del Zika tiene mayor afinidad por el sistema nervioso que le confiere un neurotropismo no visto previamente, con gran tasa de casos de Guillain Barré en adultos y de microcefalia en neonatos. En 2015, se comenzó a observar un aumento en la incidencia de microcefalia en Brasil, país blanco del Zika en

Sudamérica, en donde se han realizado investigaciones que aun continúan, demostrando hasta el momento que la infección por Zika durante el embarazo puede condicionar insuficiencia placentaria, restricción del crecimiento fetal, muerte fetal y daño al sistema nervioso fetal. Entre 22 de octubre de 2015 y 5 de marzo de 2016, Brasil reportó 6,158 casos de microcefalia o de malformaciones del sistema nervioso central en neonatos, incluidas 157 defunciones por dicha causa. Reportándose una prevalencia incrementada de 2.8 casos por 10,000 nacidos, comparándola con la tasa previa a la pandemia de 0.6 casos por 10,000 nacidos vivos. Del total de casos, se concluyeron las investigaciones en 1,927 casos, documentándose 745 casos en los que se confirmó la asociación de microcefalia con infección por Zika. De las 157 defunciones, se confirmó que 37 de ellos tenían microcefalia probablemente asociada a Zika, el resto aun bajo investigación.

En la Polinesia Francesa, durante un brote entre 2014 y 2015 7,8, se reportó aumento en el número de casos con malformaciones del sistema nervioso central, con 19 afectados, 8 de los cuales tuvieron microcefalia. Actualmente se investigan casos de microcefalia asociada a Zika en Colombia, sin embargo no hay datos fidedignos hasta el momento (hasta el 21 de mayo de 2016, solo se han confirmado 5 casos de microcefalia asociada a Zika, 26 casos se han descartado y 50 casos siguen en estudio) 12. Hay casos aislados reportados en Venezuela, Panamá, Honduras, Puerto Rico e incluso España. Países como Guatemala y Nicaragua no han reportado neonatos con microcefalia asociada a Zika, aunque si hay datos de infección en embarazadas en dichos países que están en franca vigilancia obstétrica, posiblemente por debilitamiento de la pandemia.

En México, según la última actualización epidemiológica de la OMS/OPS del 6 de octubre de 2016, se mantiene la tendencia decreciente de casos confirmados observada durante las últimas 4 semanas desde la SE 34 a la SE 37. Se reportan 3,784 casos autóctonos confirmados, 15 casos importados, con una incidencia de 2.94/100,000 habitantes. No se han reportado muertes por Zika. No se han reportado

casos de síndrome congénito asociado a Zika (microcefalia y daño neurológico secundario).

En resumen se concluye que las Arbovirosis de nueva incidencia en América, tienen un neurotropismo mayor a otros Arbovirus (incluso mayor al del virus del Nilo, por ejemplo que suele condicionar síndromes neurológicos agudos severos), condicionando daño cerebral diverso tanto anatómico como funcional, siendo la afectación neurológica neonatal por dengue casi nula; en chikungunya predominando la encefalitis y/o encefalopatía de grado diverso y en menor grado, microcefalia y en Zika, un mayor daño perinatal que condiciona microcefalia con mayor número de casos y defunciones por dicha causa, además de daño neurológico severo, denominado actualmente síndrome congénito asociado a Zika. Por lo que se debe redoblar esfuerzos para la vigilancia obstétrica en embarazadas infectadas por estos nuevos Arbovirus, que se han aclimatado al territorio americano.

Síndrome Congénito por Zika.

El virus Zika (arbovirus del género flavivirus, RNA-virus) se considera un virus neurótropo o neurotrópico, es decir que tiene gran afinidad y avidez por el tejido nervioso, tanto central como periférico, siendo responsable de cuadros de encefalitis, meningitis, meningoencefalitis, parálisis flácidas agudas, enfermedades desmielinizantes, entre otros. A dicha observación se suman múltiples casos que han aumentado exponencialmente la incidencia de síndrome de Guillain barré y recientemente microcefalia neonatal, que respaldan dicho neurotropismo.

Respecto de la microcefalia neonatal, fue el primer hallazgo que llamó la atención por su alta incidencia en neonatos nacidos de madres que habían padecido la infección por Zika principalmente durante la embriogénesis, disminuyendo esta condición hacia el tercer trimestre. La microcefalia impactó sobre las muertes perinatales ya que por las múltiples malformaciones que después se evidenciaron, ocurrieron muertes neonatales.

De igual forma que otros virus, Zika virus ha demostrado favorecer amenaza de aborto, aborto completo e incompleto, amenaza de parto pretérmino, partos prematuros, así como mortinatos. Un evento favorecedor de dichas alteraciones es la afectación placentaria, la cual se ha demostrado condiciona una placentitis crónica similar a la vista por la afectación por gérmenes del grupo TORCH, que son neurotrópicos conocidos, que favorece la invasión viral hacia el feto, demostrándose ulteriormente un gran neurotropismo fetal, con lo que la transmisión vertical o materno-fetal queda plenamente demostrada.

Además de la microcefalia, se han visto a través del reporte de múltiples casos que hay una gama de alteraciones estructurales y funcionales en el sistema nervioso fetal, así como en el sistema osteomuscular (que probablemente se relacione con el sistema nervioso periférico), por lo que surgió la necesidad de establecer un síndrome con

características propias que abarque mas allá de la microcefalia aislada. Por lo anterior ha surgido el término de Síndrome Congénito por Zika (SCZ).

La OMS ha determinado las definiciones operacionales para tipificación de esta entidad, las cuales son las siguientes:

Caso sospechoso de SCZ : Recién nacido vivo que presente microcefalia (medida del perímetro cefálico por debajo de 2 desviaciones estándar a las 24 hrs después de nacer), alguna malformación congénita del SNC y cuya madre durante el embarazo haya tenido antecedente de residencia o viaje a un área con presencia de vectores del virus Zika o haya tenido relaciones sexuales sin protección con una pareja que haya tenido antecedente de residencia o viaje a un área con presencia de vectores del virus Zika.

Caso probable de SCZ: Recién nacido vivo que cumpla los criterios de caso sospechoso y presente alteraciones morfológicas diagnosticas por cualquier método de imagen, excluidas otras causas probables o cuya madre haya presentado exantema durante el embarazo.

Caso confirmado de SCZ: Recién nacido vivo de cualquier edad gestacional que cumpla con los criterios de caso sospechoso y en quien se haya confirmado por laboratorio la infección por virus Zika, independiente de la detección de otros agentes.

La descripción clínica del síndrome incluye la presencia de microcefalia, así como desproporción craneofacial y desproporciones antropométricas, piel cabelluda redundante con rugosidades, hipertonía o espasticidad, irritabilidad o crisis epilépticas.

Anatómicamente se ha demostrado hipoplasia cerebral, hipoplasia o agenesia del cuerpo calloso, calcificaciones corticales y subcorticales, ventriculomegalia, alteraciones de la fosa posterior y lisencefalia (microcefalia y agiria). Hipoplasia de cerebro medio y cordón espinal, así como degeneración walleriana en los tractos espinales descendentes. Aunado a las alteraciones propias del sistema nervioso, se

han presentado casos de artrogriposis severa o generaliza, la cual se caracteriza por contracturas que condicionan rigidez y deformidad de las 4 extremidades.

Funcionalmente se han detectado, además del retraso en el desarrollo psicomotriz, alteraciones auditivas como hipoacusia central y alteraciones visuales como atrofia coriorretiniana, alteraciones focales pigmentarias de la retina e hipoplasia de nervio óptico.

Mas rara vez se han comentado otras alteraciones distintas de las del sistema nervioso pero que se piensa son atribuibles a la infección por Zika virus, como hipoplasia pulmonar, hidrops fetalis, alteraciones cardiacas, genitourinarias y digestivas aun en investigación.

Dado lo previamente comentado, actualmente se considera al síndrome congénito por Zika, una nueva enfermedad teratogénica, con criterios aun discutibles, ya que algunas series reportan al nacimiento normocefalia o la nula existencia de exantema en las madres. También se menciona una microcefalia tardía, en la que los neonatos afectados in utero al nacer tienen un perímetro cefálico normal, pero con el desarrollo neonatal sufren detención del desarrollo cefálico con el subsecuente daño anatómico y funcional. Para tal conclusión se emplearon los criterios de Shepard, que ayudan a evaluar teratogenicidad en humanos, así como los de Bradford Hill, se llegó a la conclusión de una fuerte relación causal entre infección por Zika virus y alteraciones del sistema nervioso fetal.

En México hasta el 22 de septiembre de 2016, no se han reportado casos de síndrome congénito por Zika desde el inicio de la pandemia en 2015, comparados con la alta incidencia de casos de Brasil con 1,949 casos, Colombia 40 casos, EEUU 25 casos y Guatemala 17 casos, según estadísticas de la OMS/OPS.

Dada la repercusión que el síndrome congénito por Zika ha tenido en los neonatos y en sus familias, actualmente se trabaja en la fabricación de vacunas con objeto de limitar infecciones futuras en esta población vulnerable (embarazadas principalmente)

y se ensayan algunos fármacos para el tratamiento de la infección materna activa, de los cuales destaca Sofosbuvir (un agente antiviral aprobado por la FDA para el tratamiento de la hepatitis C), dado que en monoterapia, está clasificado como fármaco perteneciente al grupo B, es decir puede ser empleado durante el embarazo, con muy bajo riesgo materno-fetal; de igual forma no tiene mayor incidencia en la función renal o hepática lo cual le confiere cierta inocuidad y seguridad para administrarse. Sin embargo aun no se definen los criterios para su administración en esta población, debiéndose aun fijar indicaciones terapéuticas precisas de dicho fármaco.

Zika, ¿Virus neurotrópico?

Un virus neurótropo o neurotrópico es aquel que tiene gran afinidad y avidez por el tejido nervioso tanto central como periférico, siendo responsable de cuadros de meningitis, meningoencefalitis, parálisis flácidas agudas, enfermedades desmielinizantes, entre otros. El mecanismo de acción parece ser la replicación viral directa en el tejido cerebral, principalmente visto en ADN virus, con la subsecuente destrucción neuronal y por formación de inmunocomplejos que condiciona afectación al tejido cerebral. De igual forma se ha demostrado que algunos virus neurótropos después de la primoinfección, persisten en forma latente sobre el tejido nervioso, principalmente en ganglios de los pares craneales o ganglios raquídeos, pudiéndose reactivar en situaciones de inmunosupresión.

Ejemplos clásicos de estos virus son la poliomielitis y el virus de la rabia (siendo ARN virus), los cuales han generado pandemias y cuadros mortales, respectivamente; asimismo se pueden condicionar cuadros subagudos y crónicos como la panencefalitis esclerosante subaguda asociada al virus del sarampión. De igual forma todos los virus de la familia herpesviridae tienen gran afinidad por el sistema nervioso destacando 6 virus de este tipo: herpes virus simple tipo 1 y 2, el virus varicela zoster, el citomegalovirus, herpes virus humano tipo 6 y virus de Epstein Barr; en la era de la infección por el VIH/SIDA, la inmunosupresión y trasplantología, tomó importancia el virus JC, el cual es el generador de la leucoencefalopatia multifocal progresiva, que condiciona degeneración del sistema nervioso central incluso hasta llegar a la muerte súbita.

Otros virus, como el de la rubeola, hepatitis B y C, influenza, entre otros, también pueden generar cuadros de encefalitis, asi como parálisis flácida aguda, síndrome de Guillain Barré y su variante Miller Fisher, demostrando trofismo sobre el sistema nervioso central.

Los Arbovirus, principalmente los del tipo Flavivirus, de igual forma pueden condicionar cuadros neurológicos agudos graves, como parálisis flácida aguda, síndrome de Guillain barré, mielitis transversa, etc. Siendo los más frecuentes el virus del oeste del Nilo, virus de la encefalitis de San Luis, virus de la fiebre amarilla, dengue, chikungunya y Zika.

Respecto de dengue, como modelo más conocido de Arbovirus, se sabe que hasta un 5.4% de los pacientes afectados desarrollan afectación neurológica, la cual es variada desde la cefalea, que representa el síntoma más importante y presente en el 94% de los pacientes, asi como convulsiones, encefalopatía, encefalitis, meningitis, polineuropatias, mononeuropatias, parálisis flácida aguda, mielitis transversa, herniación de amígdalas, hemorragia subaracnoidea, síndrome de Guillain barré y su variante Miller Fisher, leucoencefalitis perivenosa, etc.

Por otro lado, se ha demostrado alteraciones electroencefalográficas en pacientes con dengue sin manifestaciones clínicas neurológicas, lo que demuestra afectación subclinica de la infección viral, de igual forma en estudios postmortem se ha evidenciado presencia de edema, congestión vascular y zonas hemorrágicas. El mecanismo de patogenia parecer ser el previamente mencionado, afectación neuronal por replicación viral y formación de complejos inmunes, sin embargo, se ha demostrado migración de macrófagos CD68+ infectados hacia encéfalo, lo cual pudiera constituir el vehículo que emplea DENV para llegar hacia el sistema nervioso.

Chikungunya de igual manera, demostró cierta afinidad por el sistema nervioso condicionando reporte de casos aislados y brotes de Guillain barré, como el reportado en Polinesia Francesa entre 2014 a 2015, antes de la llegada a América, en donde se describe una serie de 9 pacientes, todos con confirmación serológica de IgM, y evidencia en liquido cefalorraquídeo e meningitis viral, lo que habla de invasión viral al sistema nervioso central, detonando cuadros de Guillain Barré. En un brote de 2006, en las Islas Reunión, donde 40% de la población estuvo afectada por CHIKV, se reporto un brote de Guillain Barré en 3 pacientes, de mismas características

(incidencia baja). Durante el brote en América (proveniente del linaje asiático), de igual forma, hubo múltiples reportes de casos de Guillain Barré, parálisis flácidas, meningitis y encefalitis. De igual forma se ha implicado a los monocitos como los vehículos de transporte viral hacia órganos poco accesibles como el cerebro.

La afectación perinatal de las Arbovirosis puede condicionar amenaza de aborto, amenaza de parto pretermino, aborto incompleto y completo, asi como retraso en el crecimiento intrauterino y desnutrición in útero, en los primeros dos trimestres del embarazo. Actualmente, se ha demostrado la transmisión vertical madre a hijo del dengue, con incidencia promedio de 1.6%, y variabilidad en las series de 5.6 a 10%, en madres que presentaron la infección viral aguda en el tercer trimestre del embarazo, obteniéndose el producto vivo, la mayoría de las veces con leucopenia y plaquetopenia, pero que al cabo de un periodo de observación variable, egresan asintomáticos y sanos, sin complicación neurológica alguna.

La transmisión materno-fetal por chikungunya tiene mayor incidencia que la reportada en dengue, siendo de hasta 49%, y con mayor afectación fetal, en forma de dermatosis ampollares generalizadas, además de fiebre, anorexia, artritis y hemorragias. La plaquetopenia se presenta hasta en 89% de los casos de transmisión vertical. Rara vez hay afectación neurológica.

Con el reciente brote de Zika en América, ha destacado la presencia de casos más severos con afectación neurológica e incluso reporte de mortalidad, que en áreas de África y Asia, no se habían demostrado, incluso se comentaba la benignidad de Zika, al no haber mortalidad por dicha causa, sin embargo en países como Colombia y Brasil, se han reportado incidencias elevadas de síndrome de Guillain Barre (incremento del 19% en 2015, en comparación con los casos de 2014), asi como muertes por Zika demostradas en 3 y 1 paciente (afectados por Guillain Barré), respectivamente. En el estado de Bahía, Brasil, se reportaron 46 casos de Guillain Barre asociados a Zika en el mes de julio de 2015. Honduras ha reportado 35 casos de

GB de 4,785 casos de Zika hasta febrero de 2016. Venezuela reportó 252 casos de GB de 5,221 casos hasta febrero 2016.

Respecto de la transmisión vertical materno-fetal, Zika, a diferencia de dengue y chikungunya, está condicionando casos de microcefalia en forma exponencialmente elevada (hasta 20 veces respecto de la incidencia habitual), lo cual se ha detectado primordialmente en Brasil, el país con mayor afectación por Zika, reportando hasta diciembre de 2015 un promedio de 1.3 millones de casos autóctonos. Además de la microcefalia, se han reportado alteraciones diversas a nivel del sistema nervioso como calcificaciones, agenesia de cuerpo calloso, dilatación de ventrículos laterales, hipoplasia del cerebro medio y cordón espinal, degeneración walleriana en los tractos espinales descendentes. Evidenciándose material viral tanto en tejido cerebral, como placenta y liquido amniótico. Lo cual lleva a incrementar aún más la sospecha causal de Zika y microcefalia, aun no confirmada ni admitida en definitiva por las organizaciones de salud mundial. En Brasil, se reportaron 4,180 casos sospechosos, de los cuales se confirmaron 270 casos de microcefalia (6 de ellos tenían el virus, dos eran mortinatos, 4 nacieron vivos, y de estos últimos 3 fallecieron), se descartó daño cerebral en 462 casos y aun continua el estudio de los 3,448 casos restantes. Es de llamar la atención que en países como Colombia, en segundo lugar en incidencia de Zika en Sudamérica, no se han reportado casos de microcefalia, por lo que se ha puesto en duda la relación causal, sin embargo esta aun sigue siendo objeto de debate, la Organización Mundial de la Salud menciona que es un vinculo circunstancial que no está demostrado científicamente.

Dado lo anterior se puede concluir que los virus, tanto ADN como ARN virus, primordialmente los Arbovirus pueden tener afinidad y avidez incrementada por el sistema nervioso, manifestándose de diversas formas, pero que, con cada brote de ellos en un área virgen o no endémica, puede condicionar la aparición de cuadros atípicos o severos de sus manifestaciones previamente conocidas, probablemente por no existir una primoinfección ni memoria inmunológica, que hace que nuestro

sistema inmune no se defienda como habitualmente lo realiza, generando mayor incidencia y prevalencia de casos con complicaciones. Destaca al cierre del presente escrito, la cada vez mayor relación causal de Zika con síndrome de Guillain Barré y Microcefalia, que hacen suponer un gran neurotropismo, esperando ser comprobado científicamente y reconocido mundialmente.

Zika, Tratamiento farmacológico.

Desde la aparición de los primeros casos de Zika en América, aunado a la elevada incidencia de casos de microcefalia neonatal y síndrome de Guillain barré, que demuestran un neurotropismo propio de este virus, ha surgido la preocupación de ofrecer un tratamiento para limitar secuelas por las causas comentadas, sin embargo aun no se tiene prevención primaria especifica (vacunas), y la prevención secundaria se remite únicamente a tratar secuelas tanto de los neonatos como de adultos afectados por virus Zika que condicionaron secuela neurológica permanente.

Según la OMS, no se dispone de tratamiento específico ni vacunas aprobadas, recomendándose únicamente tratamiento sintomático, hidratación y vigilancia para el tratamiento del Zika.

Actualmente se buscan fármacos que puedan emplearse principalmente en mujeres embarazadas sin riesgo de teratogenicidad o fetotoxicidad, con objeto de disminuir la incidencia de microcefalia tanto in útero como la que se presenta en forma tardía durante la etapa neonatal temprana, asimismo limitar otras alteraciones como hipoacusia, parálisis cerebral, entre otros. Respecto de la incidencia de síndrome de Guillain barre tanto en niños como adultos, de igual forma se busca tener un tratamiento oportuno para aportarlo a la población afectada por la virosis antes de desarrollar un síndrome neurológico agudo severo.

El Zika virus pertenece a la familia Flaviridae, considerado flavivirus como el denguevirus, virus del oeste del Nilo, virus de la encefalitis japonesa y el virus de la hepatitis C. Por lo que se ha iniciado investigación a este respecto con fármacos conocidos principalmente para el tratamiento de la hepatitis C, siendo el blanco de ataque la RNA polimerasa viral.

Dentro de la investigación farmacológica actual se mencionan diversos fármacos aun en fase experimental resaltando los resultados alentadores de fármacos utilizados para tratamiento de hepatitis C, de los conocidos destaca Interferón, Ribavirina y

Favipiravir, y de los experimentales destacan los nucleótidos 2-C metilados, como 7DMA (7-deaza-2´-C-metiladenosina) y 2CMC (2´-C-metilcitidina), así como T-1105. Tanto 7DMA y 2CMC, han demostrado tener un mejor efecto antiviral contra Zika que ribavirina y favipiravir. Existen otras drogas experimentales que han demostrado en modelos murinos tener actividad contra virus RNA, como GS-5734 y BCX4430, este último ha demostrado reducir la mortalidad en modelos de ratones infectados con Zika virus. Aun en proceso su utilidad, no se han clasificado por riesgo de teratogenicidad o fetotoxicidad. De los conocidos previamente, se sabe que Interferón es abortivo y tanto Ribavirina como Favipiravir son teratogénicos. Todos estos fármacos actúan inhibiendo la replicación viral a través de la inhibición de la polimerasa NS5. Existen otros fármacos como Celgosivir (un inhibidor de α-glucosidasas) que han tenido resultados alentadores en denguevirus, sin embargo respecto de zikavirus aun esta en experimentación.

Un fármaco conocido por sus efectos antiinflamatorios y antipalúdicos, la Cloroquina, se ha empleado in vitro, demostrándose actividad contra replicación viral, sin embargo aun esta en investigación.

Otros fármacos que han demostrado actividad anti Zika in vitro, son Sofosbuvir y Mericitabine, de igual forma fabricados inicialmente para el tratamiento de la hepatitis C. De estos destaca Sofosbuvir dado que en monoterapia, está clasificado como fármaco perteneciente al grupo B (No existen evidencias de riesgo en la especie humana. Los estudios en animales no han demostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios clínicos adecuados y bien controlados hechos en mujeres embarazadas. Los estudios de reproducción en animales han demostrado efectos adversos diferentes

a una disminución en la fertilidad), es decir puede ser empleado durante el embarazo; de igual forma no tiene mayor incidencia en la función renal o hepática lo cual le confiere cierta inocuidad. Cuando se combina con otros fármacos antihepatitis, la

categoría de riesgo se eleva a X (teratógeno y fetotóxico demostrados), totalmente contraindicado en embarazo.

De las investigaciones farmacológicas mencionadas muchas se han realizado utilizando el Zika virus africano (de menor agresividad), sin embargo recientemente ha salido a la luz el empleo de Sofosbuvir con la estirpe brasileña del Zika virus (de mayor virulencia y neurotropismo, que ha favorecido los casos de microcefalia y Guillain barré) con resultados al parecer alentadores, demostrándose que hay una inhibición dosis dependiente y por diferentes vías, que culminan con la inhibición de la actividad de la RNA polimerasa, indispensable para la replicación viral.

Concluimos que en poblaciones que demuestren gran incidencia de microcefalia y Guillain barre asociados a infección previa por Zika podría implementarse el uso de Sofosbuvir, principalmente en mujeres embarazadas por el alto riesgo de microcefalia y otras alteraciones anatómicas/fisiológicas del sistema nervioso central fetal, así como en poblaciones más susceptibles a Guillain barre como la pediátrica o adulto joven (económicamente activos), siendo un fármaco ya aprobado para su utilización en humanos por la FDA y categorizado como fármaco B para su uso en el embarazo.

Mayaro y Usutu, ¿en espera de ser pandemias?

Existen actualmente virosis emergentes que están condicionando pandemias, siendo virus directos, sin vectores intermediarios, como el de la influenza o el coronavirus del SARS (ambos iniciando en Asia y extendiéndose a Europa, África y América) que han generado pandemias de alta mortalidad y letalidad. Respecto de los arbovirus (virus que utilizan vectores del tipo artrópodos hematófagos), tanto en 2015 como en 2016 fueron una calamidad para toda América, ya que estas virosis solo eran conocidas en África y en Asia, con casos anecdóticos en Europa, sin embargo en América demostraron su gran potencial de virulencia y morbilidad, principalmente el virus Zika, que condicionó aumento en la incidencia de cuadros de síndromes neurológicos agudos tipo Guillain Barré principalmente, y casos del denominado Síndrome congénito por Zika que condiciona microcefalia y otras alteraciones cerebrales a los fetos de madres infectadas.

Entre 2014 y 2016 se reportaron en regiones de Europa, diversos casos de un síndrome febril agudo, exantemático y que condiciona cuadros neurológicos severos, identificándose un virus RNA del género flavivirus, denominado Virus Usutu, el cual ya era conocido desde su descubrimiento en África en 1959, específicamente Sudáfrica, sin embargo no se habían reportado brotes como el que se vive actualmente en Europa. El virus Usutu al parecer condicionaba extinciones en masa de especies de Mirlo, que actúa como huésped (además de otras aves), pasando al humano a través de sus vectores, principalmente del género Culex. Tiene avidez por el sistema nervioso causando cuadros de encefalitis, meningitis, meningoencefalitis severas, por lo que podría tratarse de un virus neurotrópico, similar al virus del Nilo Occidental o al Zika, aunque algunos registros demuestran afectación hepática severa concomitante.

De igual forma en 2014-2015, en América del Sur, hubo un aumento de casos de otro arbovirus propiamente Americano, denominado Virus Mayaro, el cual tiene amplia distribución en Sudamérica, sin embargo ha habido reportes de casos en regiones de

Centro y Norteamérica, tal es el caso de México en donde se reportó un caso grave que concluyó en la muerte del enfermo, y en la era Zika-Chikungunya, hubo un leve incremento en la incidencia de casos. Se caracteriza por ser un síndrome febril agudo, exantemático, destacando las poliartralgias que progresan a artritis, similar al Chikungunya, considerándose un virus artritogénico.

Llama la atención que pese a que en cualquier área del globo terráqueo existen virus endémicos que se pueden propagar de una región a otra, las regiones de África, tienen gran importancia por la importación reciente de virus identificados in situ, que han causado pandemias importantes a ultimas fechas, donde probablemente por sus condiciones políticas, sociales y económicas, tienen riesgo de mayor infestación y virulencia, aunado a la pobreza, desnutrición y desigualdad social que afronta la población africana, ha favorecido a manera de reservorio, la aparición y propagación de nuevas virosis, aunado a que también se da la migración africana hacia Europa entrando por el Mediterráneo y hacia Asia a través del Mar Rojo y Mar Arábigo, lo cual asegura una expansión de virus de una región a otra. De igual forma otros virus de importancia epidemiológica mundial, como el virus Toscana, Virus de Lassa y el virus de Crimea-Congo, que a afectado a Europa, Asia y África con fiebres hemorrágicas transmitidas por garrapatas y el temido Virus Ébola, que condicionó una pandemia africana en 2014 a 2016, con brotes en Europa (España, Italia, Reino Unido), han surgido del continente africano y por fortuna propagándose en forma espuria sin causar pandemia mundial, pero con el riesgo latente de ello.

Tanto de Mayaro como de Usutu, por fortuna sus vectores son de menor proporción (Haemagogus y Culex respectivamente), aunque podrían comenzar a emplear como nuevos vectores a los géneros Aedes, que en algunas regiones son más abundantes que Culex o Haemagogus, pudiendo constituir un riesgo para pandemias por estos agentes.

En México hasta antes del 2013, las principales virosis que ponían en alerta al sistema de vigilancia epidemiológica, eran el dengue, la influenza y el virus del oeste

del Nilo; ya en 2013 se reportaron los primeros casos de Chikungunya en América, de la cual México no estuvo exenta, sin embargo se pudo hacer frente a este virus "nuevo", aunque dejando en algunos casos secuelas artríticas importantes derivadas de los errores iniciales de diagnóstico y tratamiento. Sino fuera poco con el nuevo arbovirus, para el 2014 hizo su aparición el virus Zika, el cual destacó del anterior, por su neurotropismo, condicionando aumento exponencial en la incidencia de casos de Sindrome de Guillain Barré y de microcefalia fetal (hoy denominado Síndrome congénito por Zika), del primero al parecer solo existen 6 casos plenamente confirmados de Guillain Barré asociado a Zika y ningún caso de microcefalia. Sin embargo en otras latitudes del continente americano, principalmente en Sudamérica, se reportaron altas incidencias de ambos síndromes y aun se esta en alerta y vigilancia epidemiológica. México ha reportado algunos casos de infección por virus Mayaro, sin embargo destaca una cohorte de estudio de 35 pacientes con fiebres hemorrágicas, de los cuales dos fueron positivos a virus Mayaro, cursando con ictericia y trombocitopenia, uno de ellos falleció por encefalopatía tras 30 días de vigilancia hospitalaria.

Se debería generar mayor conciencia mundial y brindar apoyo a las comunidades africanas en pro de controlar las pandemias locales, como la recientemente afrontada de Ebola, y a la que, pese a las muertes registradas, se le hizo frente, asimismo los brotes de Fiebre Mayaro en Sudamérica deberían de controlarse con objeto de evitar su propagación a los demás continentes y tomar en cuenta otros como el virus de Oropouche, endémico de Perú. En forma global, se debe insistir en frenar el calentamiento global, la contaminación mundial, la pobreza y desigualdad social, ya que en conjunto condicionan y favorecen que los arbovirus y sus vectores puedan propagarse hacia otras regiones que no las afectaban, como las regiones subtropicales o polares, que por su clima, alejaba a los vectores, sin embargo se han demostrado cada vez más casos de virosis tropicales en dichas regiones.

Por ultimo se hace una petición a las autoridades sanitarias y epidemiológicas para crear estrategias y protocolos de actuación durante las temporadas de arbovirus (julio a diciembre), en donde tenemos que contar con las herramientas para diagnóstico y tratamiento oportunos, contemplando serologías diversas que incluyan dengue, chikungunya, zika, y cuando se identifiquen casos de los nuevos arbovirus (Mayaro, Usutu, etc.) tomarlos en cuenta durante el escrutinio de pacientes, sin importar la región en donde se encuentren. Pese a los esfuerzos de prevención, como el uso de vacunas contra el dengue o el estudio de fármacos contra el zika (sofosbuvir, azitromicina, etc.), aun no se cuenta con un tratamiento especifico ni tampoco unidades de cuidados especiales principalmente para aquellos cuadros neuroinvasivos, que pueden condicionar la muerte o secuelas importantes; debiendo seguir trabajando en ello para asegurar un adecuado control de estas arbovirosis pandémicas. Finalmente el control de los vectores, con el advenimiento de nuevos insecticidas y ahora debiendo extenderse la cobertura a otros géneros de artrópodos hematófagos diferentes de Aedes (Culex, Haemagogus, Anopheles y otros dípteros de la familia Culicidae) que ya se ha demostrado su importancia en la expansión de la pandemia de Zika y Chikungunya en América, siendo un error el enfocarse únicamente en el género Aedes.

Referencias.

- Del Carpio-Orantes, L. (2013). Virosis emergentes en México. Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social, 51(1), 8-11.
- Del Carpio Orantes, Luis. Repercusiones de las virosis emergentes, Sociedad Iberoamericana de Información Científica. 2014. http://www.siicsalud.com/acise_viaje/ensiicasprofundo.php?id=136457
- Del Carpio-Orantes Luis. Dengue vs Leptospirosis, diagnosis and treatment from the first contact. MEDtube Science Sep, 2015; Vol.III (3) 11-13.
- Del Carpio-Orantes Luis. Dengue for apparatus and systems. MEDtube Science Sep, 2015; Vol.III (3) 21-24.
- Del Carpio-Orantes, L. (2015). [Emerging Arboviroses in Mexico: chikunguna and zika]. Revista medica del Instituto Mexicano del Seguro Social, 54(3), 278-279.
- Del Carpio-Orantes, L. (2016). Zika, a neurotropic virus?. Revista médica del Instituto Mexicano del Seguro Social, 54(4), 540.
- Del Carpio Orantes L. Zika y sus vectores, mas que Aedes. Revista médica del Instituto Mexicano del Seguro Social, 2017;55(1):63-66.
- Serra Valdés, MA. Fiebre por virus Mayaro: una alerta necesaria. Revista Habanera de Ciencias Médicas 2016; 15(4):494-496.
- Arredondo-García JL, Méndez-Herrera A, Medina- Cortina H. Arbovirus en Latinoamérica. Acta Pediatr Mex. 2016;37(2):111-131.
- Paniz-Mondolfi AE, Villamil-Gómez WE, Rodríguez-Morales AJ, Usutu virus infection in Latin America: a new emerging threat, Travel Medicine and Infectious Disease (2016), doi: 10.1016/j.tmaid.2016.08.004.

More Books!

yes I want morebooks!

Buy your books fast and straightforward online - at one of the world's fastest growing online book stores! Environmentally sound due to Print-on-Demand technologies.

Buy your books online at

www.get-morebooks.com

¡Compre sus libros rápido y directo en internet, en una de las librerías en línea con mayor crecimiento en el mundo! Producción que protege el medio ambiente a través de las tecnologías de impresión bajo demanda.

Compre sus libros online en

www.morebooks.es

OmniScriptum Marketing DEU GmbH
Bahnhofstr. 28
D - 66111 Saarbrücken
Telefax: +49 681 93 81 567-9

info@omniscriptum.com
www.omniscriptum.com

OMNIScriptum