



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán

“Infecciones virales de interés médico”

TESIS.

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO.

PRESENTAN:

NÚÑEZ MARRUFO FERNANDO

RODRÍGUEZ MARTÍN KENA.

Asesora:

M. en C. Ana Laura Vázquez Martínez



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradecimientos.

Gracias a ti Dios:

Por haberme bendecido con la maravillosa familia que tengo.

Por iluminar mi camino, cuando este se llenaba de oscuridad.

Por darme la dicha de completar una de mis metas más anheladas.

A mis padres (Fernando Núñez Almaguer y Martha Marrufo Castruita):

Por darme la vida.

Por que su esfuerzo, también se ve reflejada en cada una de estas páginas

Por enseñarme, que no existe libro, manual, título o documento alguno que nos enseñe a amar, la dedicación, la fe y la esperanza, que solo mis actos, pensamientos y esfuerzos demuestran la calidad como persona y esto solo lo pude aprender de ustedes.

Por haberme tenido esa gran paciencia.

Por haber creído en mi.

A mi hermano Juan Manuel Núñez:

Por que, aunque a veces dice y hace puras tarugadas, me hace reír y la risa es el mejor remedio para todos los males.

Por que me enseñó, que una de las principales metas que uno debe tener en la vida es ser feliz.

A mi migu (Kena Rodríguez Martín).

Por haberme levantado el ánimo cuando más lo necesite.

Por enseñarme que aunque el reto sea pequeño siempre hay que dar el más grande esfuerzo.

Por compartir tristezas, triunfos y alegrías.

Por su amor incondicional.

Por tu sinceridad.

Por que te amo con todo mi corazón

Por que con tus ojos reflejas tu grandeza como mujer y en lo particular me fascinan

A don Vicente y doña Melanea:

Por su calidez como personas.

Por sus consejos y su gran apoyo en la realización de esta tesis.

A nuestra asesora de tesis:

M. en C. Ana Laura Vázquez Martínez por su apoyo, guía y enseñanzas que nos fueron útiles para desarrollar esta tesis.

A todos mis amigos y compañeros de la carrera: (Dulce, Rosa, Chabela, Leticia, Miriam, Gina, Guadalupe, Sandi, Norma, las pandas, Yunuen, Tazo (Ismael), Benito, en especial al buen chuster (Juan Manuel Santamaría) por su amistad y apoyo y a todos los demás que en este momento se me hayan pasado pero que con todos pasamos momentos grandiosos.

A todos los profesores: que nos brindaron un gran apoyo durante los momentos difíciles que vivió la universidad en especial a aquellos con quienes pasamos la barrera de profesor- alumno a ser amigos: la profesora M. en C. Andrea A. Becerril, Dra. Sandra quien nos ayudó a vencer a nuestro mayor reto, nuestra asesora M. En C. Ana Laura, QFB. Guadalupe Ávilez, Profa. Guadalupe Sevilla, QFB Leticia Zúñiga (toxicología), Prof. Enrique Ramos (Analítica), a doña

Lucha. (en paz descanse), a señora Martita, al Prof. Roberto Díaz Torres, a quien si la palabra amabilidad se puede ejemplificar en dos palabras es Don Memo, a don Martín que siempre demuestra la responsabilidad en su trabajo.

***A nuestros asesores de tesis:** QFB. Paty Campos, Dr. Víctor Zendejas, QFB Rene Damián y a la Dra. Susana Elvira.*

Por su tiempo dedicado a la revisión de este trabajo, que tampoco fue fácil para ellos.

Por que en tiempo atrás, nos enseñaron bases y fundamentos, que hoy fueron aplicados para la realización de esta tesis.

***A los químicos:** Juan Manuel Lozada y a su esposa Lolita por su amistad, apoyo y consejos.*

***A la química:** Margarita por su apoyo cuando realizamos nuestro servicio social.*

Agradecimientos y dedicatorias.

A DIOS.

Por permitirme nacer en el seno de una familia maravillosa.

Por darme la oportunidad de lograr mis metas y simplemente por darme la vida.

A mis padres Vicente Rodríguez Salinas y Melanea Martín Ortega.

Por todo su Amor, por todo y cada uno de sus consejos, por ser mis amigos, por ser mis héroes, mis ídolos, mi ejemplo a seguir, por ser mis mejores maestros en la vida, por todo su apoyo, por levantarme cuando tropiezo, pero sobre todo por ser mis padres.

A pesar de la distancia siempre están cerca de mí, por eso y muchas cosas más les dedico este triunfo que también es el de ustedes.

Los AMO gracias por todo.

A mi hermano Vicente Rodríguez Martín.

A ti manote te dedico este triunfo, por estar con migo, por tus consejos, por tu apoyo, por tu paciencia, por estar a mi lado y no sentirme sola, por ser mi papá y mi mamá, por hacerme fuerte para seguir adelante, por regalarme una sonrisa y hacerme feliz, pero sobre todo ser mi manote.

Te AMO chunquito.

A mis Abuelos Herminia Salinas (viuda de Rodríguez), Oralia Ortega (†) y Deciderio salinas (†).

Por su Amor, sus abrazos, sus historias, por su vida y ser parte de mis raíces, les dedico este triunfo y siempre los recuerdo con cariño y Amor.

A mi tierra Unión Hidalgo Oaxaca.

Que me vio nacer de la cual no me olvido y estoy orgullosa de ella, de portar mi traje regional, de mi dialecto el Zapoteco que es muy hermoso, el cual no olvido y lo llevo en mi corazón y en mi sangre.

Un agradecimiento y dedicatoria muy especial a una familia que me adopto y me hace sentir parte de ella, por sus consejos, por toda su paciencia, por todo su apoyo, por su confianza, por su sinceridad y por todo su cariño, les dedico este triunfo que también es de ustedes a los señores Fernando Núñez Almaguer, la señora Martha Marrufo Castruita y al joven Juan Manuel Núñez Marrufo.

Gracias por todo y reciban de mí todo mi respeto y cariño.

Los quiero y los admiro.

Este agradecimiento y dedicatoria es para una persona muy especial, ya que sin ti no lo hubiera logrado, gracias por tu apoyo, por estar a mi lado en los momentos de felicidad y también en esos momentos difíciles, por no dejarnos vencer, por ser como eres, por que siempre estas en mi mente y mi corazón, por hacerme reír, por escucharme, por tu paciencia, por tú apoyo, por tú sinceridad, por tus consejos, por tu sonrisa, por ser mi amigo, mi confidente, por ser el hombre más maravilloso del mundo, por ser mi Amor, mi migu guinii y recuerda siempre que

“ Todo lo que pueda ser especial en Mí eres Tú.”

TE AMO Cosita.

Fernando Núñez Marrufo.

Nadxi lii, stale né guidubi ladxidó'.

A mis amigos.

Que han sido parte de mi vida, desde los primeros amigos del kínder (Liliana y Gisela), mi amiga de siempre Mónica Roxana, mis amigos de la prepa, a ustedes amibitas Laura (pandita), Laura Ríos, Jessica (pachecona), Nayas, Sandy y todos los de la generación 25 de QFB por ser mis cuates, y todos los que me hicieron falta, gracias por su amistad.

A mis Maestros.

Todos y cada uno de mis maestros, la profesora Luci del Kínder que me enseñó agarrar mi lápiz, al profesor Ricardo Betanzo por enseñarme a escribir y leer, por enseñarme mis primeras letras, a mis maestros de la secundaria al profesor Vicente Rodríguez Salinas profesor de ciencias Naturales, quien fue el primero en adentrarme al área de la salud, a los profesores de la preparatoria y cada uno de mis maestros de la facultad, por sus consejos, por sus regaños, por sus exigencias, por su paciencia y por soportarme como alumna, por transmitirme su enseñanza tan importante en mi vida profesional.

Gracias.

Agradecimiento especial.

A todas y cada una de las personas que nos han apoyado en nuestra realización profesional y que nos han brindado algo muy valioso su amistad: Dra. Sandra Díaz, M en C. Andrea A. Becerril, M en C. Guadalupe Aviles, profesora Guadalupe Sevilla, profesora Lety Zúñiga, profesora María Ester Revuelta, profesor Roberto Díaz, profesor Enrique Ramos, Señora Martita, Señora Irene, Señora Lucha (†), Señor Martín, Señor Memo, Química Margarita, los Químicos Lolita y Juan, y aquellos que me hicieron falta reciban mi respeto y agradecimiento.

A nuestra asesora de tesis M en C. Ana Laura Vázquez.

Por su guía en la realización del siguiente trabajo de tesis.

A mis sinodales.

Por su tiempo a la revisión de este trabajo y su corrección para la entrega de un mejor trabajo. QFB. Paty Campos, Dr. Víctor Zendejas, M en C. Ana Laura Vázquez, QFB Rene Damián y a la Dra. Susana Elvira.

Gracias por su tiempo y aporte para la entrega de un mejor trabajo.

A ti amigo lector

Por consultar este trabajo esperando te sea de interés y ayuda.

A la Universidad Nacional Autónoma de México.

Por darme la oportunidad de entrar en sus filas y pertenecer con orgullo a la UNAM, y por ser mi segunda casa.

Gracias y Goya goya cachun cachun ra ra goya Universidad.



Índice.	Pág.
Guía de uso	x
Índice de figuras, tablas y gráficos	xv
Introducción.	1
Justificación.	5
Objetivos.	5
Materiales y métodos.	6
Parte 1:	
Virus causantes de infecciones respiratorias.	7
Temas:	
I. Virus de la Influenza.	
1. Antecedentes Históricos.	8
2. Descripción.	9
3. Patogénesis.	10
4. Cuadro clínico.	10
5. Epidemiología.	12
6. Diagnóstico.	15
7. Profilaxis y Tratamiento.	16
II. Rinovirus.	
1. Antecedentes Históricos.	17
2. Descripción.	17
3. Patogénesis.	18
4. Cuadro clínico.	19
5. Epidemiología.	19
6. Diagnóstico.	20
7. Profilaxis y Tratamiento.	20
III. Virus Respiratorio Sincicial.	
1. Antecedentes Históricos.	22
2. Descripción.	23
3. Patogénesis.	23
4. Cuadro clínico.	24
5. Epidemiología.	25
6. Diagnóstico.	27
7. Profilaxis y Tratamiento.	27
IV. Adenovirus.	
1. Antecedentes Históricos.	29
2. Descripción.	29
3. Patogénesis.	30
4. Cuadro clínico.	31
5. Epidemiología.	32



6. Diagnóstico.	33
7. Profilaxis y Tratamiento.	33

V. Coronavirus.

1. Antecedentes Históricos.	34
2. Descripción.	34
3. Patogénesis.	34
4. Cuadro clínico.	35
5. Epidemiología.	36
6. Diagnóstico.	36
7. Profilaxis y Tratamiento.	36

Bibliografía y direcciones electrónicas.	37
-------------------------------------------------	----

Parte 2:

Virus causantes de infecciones entéricas.	38
--------------------------------------------------	----

Temas:

I. Poliovirus.

1. Antecedentes Históricos.	39
2. Descripción.	40
3. Patogénesis.	40
4. Cuadro clínico.	41
5. Epidemiología.	43
6. Diagnóstico.	44
7. Profilaxis y Tratamiento.	44

II. Coxsackievirus.

1. Antecedentes Históricos.	46
2. Descripción.	46
3. Patogénesis.	47
4. Cuadro clínico.	48
5. Epidemiología.	48
6. Diagnóstico.	48
7. Profilaxis y Tratamiento.	48

III. Echovirus.

1. Antecedentes Históricos.	49
2. Descripción.	49
3. Patogénesis.	50
4. Cuadro clínico.	50
5. Epidemiología.	50
6. Diagnóstico.	52
7. Profilaxis y Tratamiento.	52

IV. Rotavirus.

1. Antecedentes Históricos.	53
2. Descripción.	53
3. Patogénesis.	54
4. Cuadro clínico.	55
5. Epidemiología.	56
6. Diagnóstico.	57
7. Profilaxis y Tratamiento.	58



V. Agente Norwalk.	
1. Antecedentes Históricos.	60
2. Descripción.	60
3. Patogénesis.	61
4. Cuadro clínico.	61
5. Epidemiología.	61
6. Diagnóstico.	62
7. Profilaxis y Tratamiento.	62
Bibliografía y direcciones electrónicas.	63
Parte 3:	
 Virus causantes de infecciones en piel.	64
Temas:	
I. Virus Herpes simple 1 (VHS 1).	
1. Antecedentes Históricos.	65
2. Descripción.	65
3. Patogénesis.	66
4. Cuadro clínico.	67
5. Epidemiología.	69
6. Diagnóstico.	70
7. Profilaxis y Tratamiento.	70
II. Virus del Sarampión.	
1. Antecedentes Históricos.	72
2. Descripción.	72
3. Patogénesis.	73
4. Cuadro clínico.	74
5. Epidemiología.	75
6. Diagnóstico.	76
7. Profilaxis y Tratamiento.	77
III. Virus de la Rubéola.	
1. Antecedentes Históricos.	79
2. Descripción.	79
3. Patogénesis.	80
4. Cuadro clínico.	82
5. Epidemiología.	83
6. Diagnóstico.	84
7. Profilaxis y Tratamiento.	85
IV. Virus de la Varicela.	
1. Antecedentes Históricos.	86
2. Descripción.	86
3. Patogénesis.	87
4. Cuadro clínico.	88
5. Epidemiología.	90
6. Diagnóstico.	90
7. Profilaxis y Tratamiento.	91
V. Virus de la Viruela.	
1. Antecedentes Históricos.	93



2.	Descripción.	94
3.	Patogénesis.	95
4.	Cuadro clínico.	95
5.	Epidemiología.	98
6.	Diagnóstico.	99
7.	Profilaxis y Tratamiento.	99
VI.	Parvovirus humano B19.	
1.	Antecedentes Históricos.	101
2.	Descripción.	101
3.	Patogénesis.	102
4.	Cuadro clínico.	103
5.	Epidemiología.	105
6.	Diagnóstico.	106
7.	Profilaxis y Tratamiento.	106
	Bibliografía y direcciones electrónicas.	108
	Parte 4:	
	Virus causantes de infecciones de transmisión sexual.	109
Temas:		
I.	Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH).	
1.	Antecedentes Históricos.	110
2.	Descripción.	110
3.	Patogénesis.	112
4.	Cuadro clínico.	114
5.	Epidemiología.	116
6.	Diagnóstico.	117
7.	Profilaxis y Tratamiento.	119
II.	Virus del Papiloma Humano (VPH).	
1.	Antecedentes Históricos.	122
2.	Descripción.	122
3.	Patogénesis.	124
4.	Cuadro clínico.	125
5.	Epidemiología.	126
6.	Diagnóstico.	127
7.	Profilaxis y Tratamiento.	128
III.	Virus Herpes Simple 2 (VHS 2).	
1.	Antecedentes Históricos.	129
2.	Descripción.	129
3.	Patogénesis.	130
4.	Cuadro clínico.	131
5.	Epidemiología.	133
6.	Diagnóstico.	134
7.	Profilaxis y Tratamiento.	135
	Bibliografía y direcciones electrónicas.	138



Parte 5:

Virus causantes de infecciones en células del sistema inmunológico. 140

Temas:

I. Virus Epstein Barr (VEB).

1. Antecedentes Históricos. 141
2. Descripción. 141
3. Patogénesis. 143
4. Cuadro clínico. 144
5. Epidemiología. 145
6. Diagnóstico. 146
7. Profilaxis y Tratamiento. 146

II. Citomegalovirus (CMV).

1. Antecedentes Históricos. 147
2. Descripción. 147
3. Patogénesis. 148
4. Cuadro clínico. 149
5. Epidemiología. 149
6. Diagnóstico. 150
7. Profilaxis y Tratamiento. 150

III. Virus Linfotrópico de Células T Humanas 1 y 2 (HTLV- 1 y HTLV-2).

1. Antecedentes Históricos. 152
2. Descripción. 152
3. Patogénesis. 154
4. Cuadro clínico. 154
5. Epidemiología. 155
6. Diagnóstico. 156
7. Profilaxis y Tratamiento. 156

Bibliografía y direcciones electrónicas. 158

Parte 6:

Virus causante de infección en glándulas. 159

Temas:

I. Virus de la Parotiditis (paperas).

1. Antecedentes Históricos. 160
2. Descripción. 161
3. Patogénesis. 162
4. Cuadro clínico. 163
5. Epidemiología. 165
6. Diagnóstico. 166
7. Profilaxis y Tratamiento. 167

Bibliografía y direcciones electrónicas. 169



Parte 7:

Virus causantes de infecciones en Hígado.

170

Temas:

I. Virus de la Hepatitis A (VHA).

1. Antecedentes Históricos. 171
2. Descripción. 172
3. Patogénesis. 173
4. Cuadro clínico. 174
5. Epidemiología. 174
6. Diagnóstico. 175
7. Profilaxis y Tratamiento. 175

II. Virus de la Hepatitis B (VHB).

1. Antecedentes Históricos. 177
2. Descripción. 178
3. Patogénesis. 179
4. Cuadro clínico. 180
5. Epidemiología. 180
6. Diagnóstico. 181
7. Profilaxis y Tratamiento. 182

III. Virus de la Hepatitis C (VHC).

1. Antecedentes Históricos. 183
2. Descripción. 183
3. Patogénesis. 184
4. Cuadro clínico. 185
5. Epidemiología. 186
6. Diagnóstico. 187
7. Profilaxis y Tratamiento. 188

IV. Virus de la Hepatitis E (VHE).

1. Antecedentes Históricos. 189
2. Descripción. 189
3. Patogénesis. 190
4. Cuadro clínico. 191
5. Epidemiología. 192
6. Diagnóstico. 193
7. Profilaxis y Tratamiento. 193

Bibliografía y direcciones electrónicas.

194

Parte 8:

Virus emergentes.

195

Temas:

I. Virus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS).

1. Antecedentes Históricos. 196
2. Descripción. 197
3. Patogénesis. 198
4. Cuadro clínico. 198
5. Epidemiología. 199
6. Diagnóstico. 200



7.	Profilaxis y Tratamiento.	201
II.	Virus del Ébola.	
1.	Antecedentes Históricos.	202
2.	Descripción.	202
3.	Patogénesis.	203
4.	Cuadro clínico.	205
5.	Epidemiología.	206
6.	Diagnóstico.	208
7.	Profilaxis y Tratamiento.	209
III.	Virus del Hanta.	
1.	Antecedentes Históricos.	211
2.	Descripción.	212
3.	Patogénesis.	213
4.	Cuadro clínico.	214
5.	Epidemiología.	215
6.	Diagnóstico.	216
7.	Profilaxis y Tratamiento.	217
IV.	Virus de la Fiebre del Nilo (West Nile Fever, WNV).	
1.	Antecedentes Históricos.	219
2.	Descripción.	220
3.	Patogénesis.	221
4.	Cuadro clínico.	222
5.	Epidemiología.	223
6.	Diagnóstico.	225
7.	Profilaxis y Tratamiento.	226
V.	Virus de la Fiebre Aftosa.	
1.	Antecedentes Históricos.	227
2.	Descripción.	228
3.	Patogénesis.	229
4.	Cuadro clínico.	229
5.	Epidemiología.	230
6.	Diagnóstico.	231
7.	Profilaxis y Tratamiento.	232
	Bibliografía y direcciones electrónicas.	233
Parte 9:		
	Virus transmitidos por vector.	235
Temas:		
I.	Virus del Dengue.	
1.	Antecedentes Históricos.	236
2.	Descripción.	237
3.	Patogénesis.	238
4.	Cuadro clínico.	240
5.	Epidemiología.	241
6.	Diagnóstico.	243
7.	Profilaxis y Tratamiento.	245



II. Virus de la Fiebre Amarilla.	
1. Antecedentes Históricos.	247
2. Descripción.	248
3. Patogénesis.	249
4. Cuadro clínico.	250
5. Epidemiología.	251
6. Diagnóstico.	252
7. Profilaxis y Tratamiento.	253
III. Virus que causan Encefalitis.	
1. Antecedentes Históricos.	255
2. Descripción.	255
3. Patogénesis.	256
4. Cuadro clínico.	256
5. Epidemiología.	257
6. Diagnóstico.	257
7. Profilaxis y Tratamiento.	258
IV. Virus de la Rabia.	
1. Antecedentes Históricos.	260
2. Descripción.	261
3. Patogénesis.	262
4. Cuadro clínico.	263
5. Epidemiología.	264
6. Diagnóstico.	266
7. Profilaxis y Tratamiento.	268
Bibliografía y direcciones electrónicas.	271
Parte 10:	
Otros Virus y Priones.	273
Temas:	
I. Virus Herpes Simple 6, 7 y 8 (HHV-6, 7 y 8).	
1. Antecedentes Históricos.	274
2. Descripción.	274
3. Patogénesis.	275
4. Cuadro clínico.	276
5. Epidemiología.	277
6. Diagnóstico.	277
7. Profilaxis y Tratamiento.	278
II. Priones.	
1. Antecedentes Históricos.	279
2. Descripción.	280
3. Patogénesis.	282
4. Cuadro clínico.	283
5. Epidemiología.	284
6. Diagnóstico.	284
7. Profilaxis y Tratamiento.	285



Bibliografía y direcciones electrónicas.	286
Resultados.	287
Discusión.	287
Conclusiones.	288
Lista de abreviaturas	A1
Glosario	G1



Índice de figuras.

Parte 1:

Virus causantes de infecciones respiratorias.

Virus de la Influenza.

Fig. R-I.1a	8
Fig. R-I.1b	8
Fig. R-I.3	10
Fig. R-I.4	12
Fig. R-I.5a	12
Fig. R-I.5b	13
Fig. R-I.5c	13
Fig. R-I.5d	14
Fig. R-I.5 e	14
Fig. R-I.7	16

Rinovirus.

Fig. R-II.2	17
Fig. R-II.3	18
Fig. R-II.4	19
Fig. R-II.5	19
Fig. R-II.7a	21
Fig. R-II.7b	21

Virus Respiratorio Sincicial.

Fig. R-III.2	23
Fig. R-III.3	24

Adenovirus.

Fig. R-IV.2	29
Fig. R-IV.3	31
Fig. R-IV.4	31
Fig. R-IV.5	32

Coronavirus.

Fig. R-V.2	34
Fig. R-V.3	35

Parte 2:

Virus causantes de infecciones entéricas. 38

Temas:

Poliovirus.

Fig. En-I.2	40
Fig. En-I.3	41
Fig. En-I.4a	41
Fig. En-I.5	43
Fig. En-I.7a	45
Fig. En-I.7b	45



Coxsackievirus.

Fig. En-II.2	46
Fig. En-II.3a	47
Fig. En-II.3b	47

Echovirus.

Fig. En-III.2	49
Fig. En-III.7	52

Rotavirus.

Fig. En-IV.2a	53
Fig. En-IV.2a	54
Fig. En-IV.3	55
Fig. En-IV.4	55
Fig. En-IV.5	56
Fig. En-IV.7	59

Agente Norwalk.

Fig. En-V.2	60
-------------	----

Parte 3:

Virus causantes de infecciones en piel.	64
------------------------------------------------	----

Temas:

Virus Herpes simple 1 (VHS 1).

Fig. Ex-I.2a	65
Fig. Ex-I.2b	66
Fig. Ex-I.3	67
Fig. Ex-I.4a	68
Fig. Ex-I.4b	68
Fig. Ex-I.4c	69
Fig. Ex-I.4d	69

Virus del Sarampión.

Fig. Ex-II.2a	72
Fig. Ex-II.2b	73
Fig. Ex-II.3	74
Fig. Ex-II.4a	74
Fig. Ex-II.4b	75
Fig. Ex-II.5	75
Fig. Ex-II.7	78

Virus de la Rubéola.

Fig. Ex-III.2a	79
Fig. Ex-III.2b	80
Fig. Ex-III.3a	80
Fig. Ex-III.3b	81
Fig. Ex-III.3c	82
Fig. Ex-III.4	83
Fig. Ex-III.7	85



Virus de la Varicela.

Fig. Ex-IV.2a	86
Fig. Ex-IV.2b	87
Fig. Ex-IV.3	88
Fig. Ex-IV.4a	88
Fig. Ex-IV.4b	89
Fig. Ex-IV.5	90
Fig. Ex-IV.6	91
Fig. Ex-IV.7	92

Virus de la Viruela.

Fig. Ex-V.2a	94
Fig. Ex-V.2b	94
Fig. Ex-V.3	95
Fig. Ex-V.4a	96
Fig. Ex-V.4b	98
Fig. Ex-V.7	100

Parvovirus humano B19.

Fig. Ex-VI.2a	101
Fig. Ex-VI.2b	102
Fig. Ex-VI.3	103
Fig. Ex-VI.4	105
Fig. Ex-VI.6	106

Parte 4:

Virus causantes de infecciones de transmisión sexual.	109
--------------------------------------------------------------	-----

Temas:

Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH).

Fig. Ts-I.2	110
Fig. Ts-I.3a	112
Fig. Ts-I.3b	113
Fig. Ts-I.4a	115
Fig. Ts-I.4b	116
Fig. Ts-I.5	116

Virus del Papiloma Humano (VPH).

Fig. Ts-II.2	122
Fig. Ts-II.4a	125
Fig. Ts-II.4b	125
Fig. Ts-II.4c	125

Virus Herpes Simple 2 (VHS 2).

Fig. Ts-III.2a	129
Fig. Ts-III.2b	130
Fig. Ts-III.4a	131
Fig. Ts-III.4b	132



Parte 5:	
Virus causantes de infecciones en células del sistema inmunológico.	140
Temas:	
Virus Epstein Barr (VEB).	
Fig. Si-I.2	141
Fig. Si-I.3	144
Fig. Si-I.4	144
Citomegalovirus (CMV).	
Fig. Si-II.2a	147
Fig. Si-II.2b	148
Fig. Si-II.4	149
Virus Linfotrópico de Células T Humanas 1 y 2 (HTLV- 1 y HTLV-2).	
Fig. Si-III.2	152
Fig. Si-III.3	154
Fig. Si-III.4	155
Parte 6:	
Virus causante de infección en glándulas.	159
Temas:	
Virus de la Parotiditis (paperas).	
Fig. G-I.2	161
Fig. G-I.3	162
Parte 7:	
Virus causantes de infecciones en Hígado.	170
Temas:	
Virus de la Hepatitis A (VHA).	
Fig. H-I.2a	172
Fig. H-I.2b	172
Fig. H-I.2c	173
Fig. H-I.3	174
Fig. H-I.4	174
Fig. H-I.5	174
Virus de la Hepatitis B (VHB).	
Fig. H-II.2a	178
Fig. H-II.2b	178
Fig. H-II.3	179
Fig. H-II.4	180
Fig. H-II.5	180
Virus de la Hepatitis C (VHC).	
Fig. H-III.2a	183
Fig. H-III.2b	184
Fig. H-III.3	185
Fig. H-III.4	186
Fig. H-III.5	187



Virus de la Hepatitis E (VHE).

Fig. H-IV.2a	189
Fig. H-IV.2b	190
Fig. H-IV.3	191
Fig. H-IV.4	191
Fig. H-IV.5	192

Parte 8:

Virus emergentes.	195
--------------------------	-----

Temas:

Virus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS).

Fig. Em-I.2	197
Fig. Em-I.3	198
Fig. Em-I.4	198

Virus del Ébola.

Fig. Em-II.2a	202
Fig. Em-II.2b	203
Fig. Em-II.2c	203
Fig. Em-II.3	204
Fig. Em-II.4	205
Fig. Em-II.7	210

Virus del Hanta.

Fig. Em-III.2a	212
Fig. Em-III.2b	212
Fig. Em-III.3	213
Fig. Em-III.7	218

Virus de la Fiebre del Nilo (West Nile Fever, WNV).

Fig. Em-IV.2a	220
Fig. Em-IV.2b	220
Fig. Em-IV.3	222
Fig. Em-IV.4	222
Fig. Em-IV.5	224
Fig. Em-IV.7	226

Virus de la Fiebre Aftosa.

Fig. Em-V.2a	228
Fig. Em-V.2b	228
Fig. Em-V.5	231

Parte 9:

Virus transmitidos por vector.	235
---------------------------------------	-----

Temas:

Virus del Dengue.

Fig. Tv-I.1	236
Fig. Tv-I.2a	237
Fig. Tv-I.2b	237
Fig. Tv-I.3	239
Fig. Tv-I.4a	240



Fig. Tv-I.4b	241
Fig. Tv-I.5	242
Virus de la Fiebre Amarilla.	
Fig. Tv-II.1	247
Fig. Tv-II.2a	248
Fig. Tv-II.2b	248
Fig. Tv-II.4	250
Fig. Tv-II.7	254
Virus de la Rabia.	
Fig. Tv-IV.2	261
Fig. Tv-IV.3	262
Fig. Tv-IV.4	264
Fig. Tv-IV.5	265
Fig. Tv-IV.7	268
Parte 10:	
Otros Virus y Priones.	273
Temas:	
Virus Herpes Simple 6, 7 y 8 (HHV-6, 7 y 8).	
Fig. O-I.2a	274
Fig. O-I.2a	275
Fig. O-I.3	276
Fig. O-I.4	277
Priones.	
Fig. O-II.2a	280
Fig. O-II.2b	281
Fig. O-II.2c	281
Fig. O-II.3	282



Índice de tablas.

Parte 1. Virus causantes de infecciones respiratorias.

Tabla R-1.	9
Tabla R-2.	15
Tabla R-3.	25
Tabla R-4.	30

Parte 2. Virus causantes de infecciones entéricas.

Tabla En-1.	48
-------------	----

Parte 3. Virus causantes de infecciones en piel.

Tabla Ex-1.	83
Tabla Ex-2.	96
Tabla Ex-3.	97

Parte 4. Virus causantes de infecciones de transmisión sexual.

Tabla Ts-1.	111
Tabla Ts-2.	111
Tabla Ts-3.	120
Tabla Ts-4.	123
Tabla Ts-5.	123
Tabla Ts-6.	124

Parte 5. Virus causantes de infecciones en células del sistema inmunológico.

Tabla Si-1.	142
Tabla Si-2.	142
Tabla Si-3.	153
Tabla Si-4.	153

Parte 6. Virus causante de infección en glándulas.

Tabla G-1.	161
Tabla G-2.	167

Parte 8. Virus emergentes.

Tabla Em-1.	207
-------------	-----

Parte 9. Virus transmitidos por vector.

Tabla Tv-1.	242
Tabla Tv-2.	255
Tabla Tv-3.	259
Tabla Tv-4.	261



Índice de gráficos

Parte 1. Virus causantes de infecciones respiratorias.

Gráfico R.1	12
Gráfico R.2	26
Gráfico R.3	26
Gráfico R.4	27

Parte 2. Virus causantes de infecciones entéricas.

Gráfico En.1	42
Gráfico En.2	51

Parte 4. Virus causantes de infecciones de transmisión sexual.

Gráfico Ts.1	117
Gráfico Ts.2	117
Gráfico Ts.3	126

Parte 5. Virus causantes de infecciones en células del sistema inmunológico.

Gráfico Si.1	145
--------------	-----

Parte 6. Virus causante de infección en glándulas.

Gráfico G.1	165
Gráfico G.2	166

Parte 9. Virus transmitidos por vector.

Gráfico Tv.1	251
--------------	-----



Guía de uso.

Que tal amigo lector en este apartado te vamos a describir como usar esta tesis, durante la elaboración hemos implementado algunos aspectos relevantes, una de estas herramientas es la animación en 3D, con lo cual se logró realizar estructuras virales animadas, que van incluidas en una serie de tres discos compactos que te mostrarán durante tu lectura aspectos importantes como la estructura viral, o mecanismos patogénicos, de esta manera esperamos que el estudio de los virus sea lo mas entretenida y agradable.

Pues bien, la tesis consta de 10 temas, donde encontramos a los virus que ocasionan daños a diferentes niveles dentro del cuerpo humano, a cada virus se le dividió en 7 temas, (para mas detalles consulta el índice) cada uno de estos temas fue desarrollado con lo más sustancial además fue ilustrado con imágenes y fotografías de acuerdo a la lectura, estas van relacionadas entre el documento escrito y los discos compactos, es decir conforme te encuentres leyendo el texto encontrarás claves de figuras y fotografías que estarán en el disco. En dichos discos encontrarás 3 carpetas rotuladas con los siguientes nombres:

- **Animaciones.** En esta encontrarás las animaciones por separado en formato mpeg para reproductor windows media player y marcadas con una clave, la cual marcará la relación en el texto.
- **Texto.** Aquí hallaras el documento escrito en un formato pdf.
- **Presentaciones.** Se encuentran 10 presentaciones en power point la cuales reúnen el texto junto con las animaciones, las cuales se encuentran vinculadas entre sí.

Claves.

Dentro de la tesis encontraras imágenes, algunas de estas pertenecen a fotografías de algunos libros y descargadas de páginas web, de las cuales encontrarás su referencia al término de cada capítulo; las que hacen referencia a descripción viral, mecanismos patogénicos, cuadro clínico, y algunos en tratamiento, son autoría propia, estas son escenas de las animaciones que encontraras en los discos.

Las claves se encuentran organizadas de la siguiente manera: Ejemplo. **Fig. Tv.I.4a**

Fig. = abreviación de la palabra figura, de la misma manera encontrarás Anim. que hace referencia a animación.

Tv. = hace referencia al capítulo y a lugar donde pertenece el virus, así que Tv es abreviación de transmitidos por vector. A continuación te mostramos una tabla que te servirá de guía:

No. de parte	Abreviatura	Tema
1	R	Virus causantes de infecciones respiratorias.
2	En	Virus causantes de infecciones entéricas.
3	Ex	Virus causantes de infecciones en piel.
4	Ts	Virus causantes de infecciones de transmisión sexual.
5	Si	Virus causantes de infecciones en células del sistema inmunológico.
6	G	Virus causante de infección en glándulas.
7	H	Virus causantes de infecciones en Hígado.
8	Em	Virus causantes de infecciones emergentes.
9	Tv	Virus transmitidos por vector.
10	O	Otros Virus y Priones.



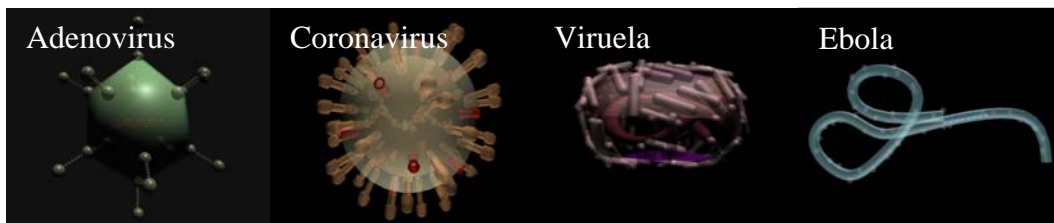
I. = este es un número romano el cual representa a los virus de cada tema dentro de las partes antes mencionadas.

4. = los números arábigos representaran a cada una de los 7 subtemas.

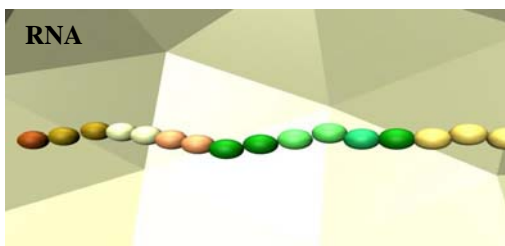
a; b; c; = las letras te indicaran la cantidad de imágenes o animaciones que se encuentran en cada subtema la letra a será la primera b la segunda y así sucesivamente.

En el caso de las animaciones, van acorde al subtema de referencia, te sugerimos leas primero el texto y posteriormente con un poco de imaginación te adentrarás al interior del cuerpo humano logrando tener una visión de cómo ejercen los virus su mecanismos patogénicos, a continuación te presentamos algunas imágenes que pertenecen a segmentos de las animaciones y el significado que propusimos en nuestro diseño, esperamos que sea de tu agrado:

Virus: En la naturaleza los virus tienen diferentes morfologías las cuales podemos mencionar, a los esféricos, filamentosos, icosaédricos, entre otros, en el subtema descripción viral se te indicará la forma de cada uno de ellos, con todo lo relacionado a su morfología, por lo pronto te presento algunos de ellos.



Material genético: los virus están compuestos principalmente de DNA o RNA, esto es de suma importancia ya que en base a esto se han logrado identificar y clasificar a cada uno de ellos, además de permitir diagnosticar y dar un tratamiento adecuado, aquí tienes la representación de cada ácido nucleico.

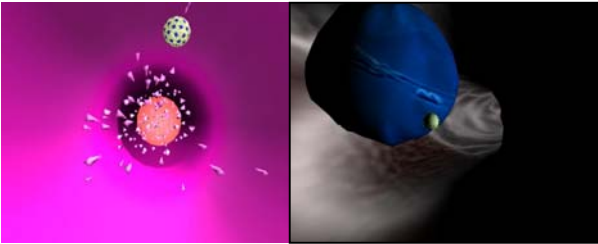


Cel epiteliales

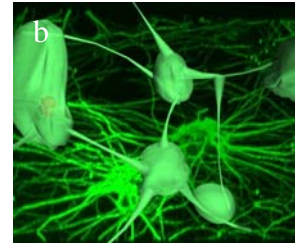




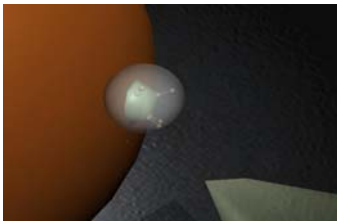
Diseminación por torrente sanguíneo



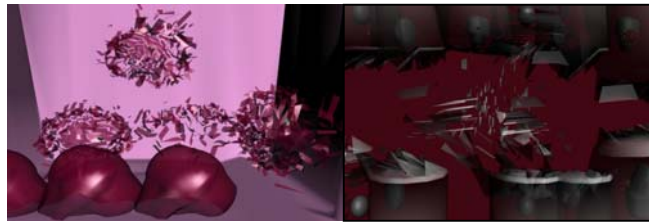
Neuronas



Latencia



Lisis celular



Inflamación



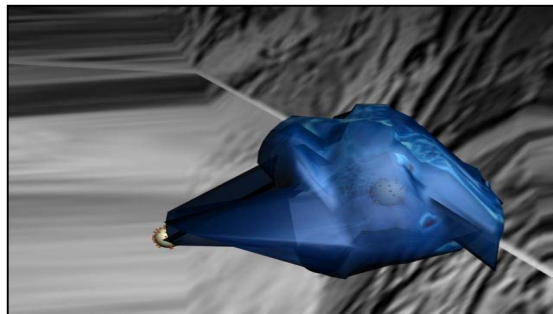
Macrófagos y Células presentadoras de antígeno



Mediadores químicos



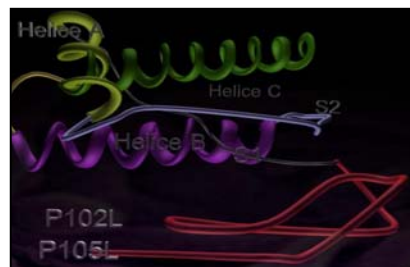
Linfocitos (azul)



Monocitos (marrón)



Prion





Uso de las diapositivas.

Las diapositivas se realizaron en power point, fueron vinculadas entre sí para que te puedas desplazar por cada uno de los temas y subtemas contenidos en esta tesis, aquí encontrarás todas las imágenes contenidas en el texto con otras mas, algunas de ellas fueros animadas también, te recomendamos leas primero el texto, después veas las presentaciones ya que en ellas encontrarás las animaciones que se reproducirán de manera automática y están ordenadas a como se relacionan en el trabajo escrito.

Como se menciona anteriormente existen tres discos compactos y a continuación te mostramos una tabla donde relacionamos el disco y los temas que se encuentran en cada uno de ellos:

Disco 1	Virus causantes de infecciones respiratorias Virus causantes de infecciones entéricas
Disco 2	Virus causantes de infecciones en piel. Virus causantes de infecciones de transmisión sexual. Virus causantes de infecciones inmunológicas. Virus causante de infección en glándulas. Virus causantes de infecciones en Hígado.
Disco 3	Virus causantes de infecciones emergentes. Virus transmitidos por vector. Otros Virus y Priones.

Para poder trasladarte dentro de las diapositivas por partes, tendrás que posesionarte con el cursor del ratón sobre las figuras que tienen el nombre del tema a consultar, este se resaltará de otro color y tendrás que dar un clic y listo este te cambiará a la diapositiva que refiere al tema.

OJO: asegurate de hacer clic sobre la figura ya que power point con un clic te avanza una diapositiva, si te ocurriese solo regresa una diapositiva y listo.

Ahora bien ya que estés dentro del tema a la izquierda de la pantalla veras otras figuras, esas también mantienen vínculos entre los subtemas, de igual manera tendrás que dar un clic sobre él subtema que desees consultar.





Tips.

En algunas diapositivas se encuentran iconos como flechas, estas también se encuentran con vínculos, aquí una vez que terminaste de consultar la diapositiva podrás regresar al menú de donde partiste o si lo deseas podrás seguir de manera consecutiva con las diapositivas.

Si por alguna razón la animación no se reprodujera puedes realizar lo siguiente:

1. Dar un clic sobre ella, ya que algunas tienen tiempo programado y pueden tardar en reproducirse, el tiempo varía dependiendo de la rapidez de lectura de cada individuo.
2. Si deseas volver a verla puedes dar uno ó dos pasos atrás ó bien haz aparecer tu cursor en las diapositivas, da doble clic sobre la animación. NOTA; en este paso si manejas tu cursor durante la reproducción y das un clic sobre la animación podrás pausarla con lo cual podrás volver a activar de la misma manera.
3. En algunos casos tendrás que buscar manualmente la animación, de acuerdo a la clave que tiene y esto dependerá de la plataforma, sistema operativo o la versión de windows que uses en tu computadora, esperemos que no ocurra así, sino pues lástima margarito.

Las diapositivas fueron creadas con ciertos tipos de fuentes que no todos las podrán reproducir, de todas maneras no te preocupes añadimos una carpeta más con las fuentes ocupadas, y para que no se vea raro o cambie las letras y desajuste todo, tendrás que instalarlas en tu computadora, ¿cómo instalarlas? bueno hay dos formas; 1) copia la fuente y busca el archivo fonts en tu computadora, este se encuentra en C:/WINDOWS/SYSTEM/FONTS y allí pégala; regularmente se activa de manera automática, sino da un doble clic, sobre la fuente que copiaste, busca el icono de listo y ya quedará instalada. 2) la más fácil pero que en todas las computadoras se puede, es copiar la fuente donde quieras darle doble clic y un clic más en el icono listo, con esto la fuente quedará disponible y podrás ver la diapositivas como se diseñaron.

Con esto esperamos que te agrade el siguiente trabajo, o mejor aún te ayude a comprender, el estudio de los virus que afectan a los humanos, enriquecer tus trabajos de exposición, o docencia y si eres estudiante logres pasar tus exámenes, por este conducto te pedimos los autores de esta tesis, Kena y Fernando, respetes el enorme esfuerzo y trabajo que costo realizarla, para que no se te ocurra andar vendiendo los discos o colgarte méritos, ya que las animaciones se encuentran protegidas por derechos de autor y se aplicaran todas las de la ley a quien o quienes hagan mal uso, hemos dado gran parte de nosotros mismos y de nuestras familias a nuestra 2ª casa la UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO ¡GOYA¡.



Introducción.

Antecedentes Históricos:

En la historia hay referencias desde tiempos remotos de la presencia de enfermedades virales pero el nacimiento de la virología se puede considerar con la aplicación de la técnica de vacunación antivariolosa en 1798, aunque el conocimiento de un virus se da hasta 1892 con el descubrimiento del virus del mosaico del tabaco; a partir de esa fecha y hasta nuestros días se ha ido ampliando el horizonte de la virología, con la esperanza de que en un futuro próximo las enfermedades virales sean curadas, controladas y hasta erradicarlas.

Descripción:

Un virus es un parásito que vive dentro de las células de un organismo, en donde obtiene el medio necesarios para su desarrollo y replicación. Los virus son agentes infecciosos con una organización acelular y relativamente sencilla posee un solo tipo de ácido nucleico DNA o RNA y solo se reproduce en el interior de una célula viva. Este material genético se encuentra en el nucleoide y están recubiertos y protegidos por la cápside, estructura formada por capsómeros, en donde residen las proteínas virales. Las cápside y el nucleoide forman la nucleocápside o virión. La relación entre un virus y su hospedero está determinada tanto por la infectividad, patogenicidad, virulencia e invasividad, los cuales favorecen sus procesos; si el virus lesiona al hospedero en grado suficiente, se presentan trastornos que se manifiestan como enfermedad, con diferentes signos y síntomas en grado variable, desde el imperceptible hasta el más agudo.

Patogénesis:

Existen dos tipos de infección viral:

1. El primero; de ellos esta relacionado con la interacción entre el virus dentro de la célula que puede conducir varios resultados:

- ♦ Infección fracasada (infección abortiva).
- ♦ Muerte celular (infección lítica).
- ♦ Multiplicación vírica sin muerte celular (infección persistente no lítica), esta última se divide en:
 - Productiva causando daño a la célula.
 - Latente sin causar daño a la célula.
 - Transformante provocando cambio a la célula a nivel morfológico, genético y de crecimiento ya que puede dar origen a la inmortalización y a la aparición de neoplasias.

2. El segundo; esta relacionado con la enfermedad que ocurre en el hospedero y bajo esta clasificación, existen diferentes tipos de infecciones como las que a continuación se describen:

Infección aparente:

- *Aguda:* se presentan manifestaciones clínicas inmediatas y se puede dividir en:
 - *Localizada:* se lleva a cabo cuando la multiplicación viral y la lesión ocurren en el sitio de entrada.
 - *Generalizada:* cumplen con las etapas de viremia y de diseminación hasta causar daño en el órgano blanco.



- *Crónica*: aquella en la que se presenta la enfermedad, baja la concentración viral y luego se mantiene constante.

Infección inaparente:

- *Subclínica*: no existe daño en el tejido infectado, el tejido es renovado y el daño reparado rápidamente.
- *Latente*: son las que presentan reincidencia después de mucho tiempo.

Existe una clasificación que se conoce como infección persistente, en ella se han agrupado:

- Infecciones latentes.
- Infecciones crónicas.
- Infecciones lentas.

Además existe otra forma de nombrar a las infecciones subclínicas que presentan un riesgo desde el punto de vista epidemiológico.

- Infecciones transitorias.

Las enfermedades virales presentan varias etapas en su desarrollo, tales como: transmisión, penetración y diseminación, además del intervalo de tiempo entre la exposición a la infección y la aparición de la enfermedad (periodo de incubación) que está dado por alguno de los siguientes factores: tipo de virus que infecte al hospedero, resistencia específica e inespecífica, encuentro con tejidos o células susceptibles, vía de entrada del virus, tiempo de replicación de cada virus, entre otros.

La naturaleza de la infección está determinada por las características tanto del virus como de las células.

Los efectos producidos por los virus a nivel celular se resumen en tres:

Efecto citocida o muerte celular: La suspensión de síntesis de RNA y de proteínas celulares, liberación de enzimas y ciertos cambios histológicos, producen la muerte celular, generalmente como consecuencia del efecto citopático.

Efecto latente: No se producen daños visibles inmediatos. Pueden alternar periodos de bienestar con periodos de malignidad.

Transformación: Los virus causantes de tumores provocan cambios notables en las células que infectan, tanto morfológica como fisiológicamente.

En la patogénesis de las enfermedades virales se producen los siguientes pasos:

Entrada del virus. Vías utilizadas: respiratorias, oral, mucosas, entre otros. La entrada o infección puede dar lugar a la enfermedad clínica y/o subclínica. Se produce el periodo de incubación, el periodo prodrómico y el de estado.

Diseminación en el huésped. Ganglios linfáticos, circulación sanguínea (viremia primaria), bazo, hígado (viremia secundaria), órganos de ataque.

Excreción y transmisión: A través de diferentes productos como la sangre, orina, saliva.



Cuadro clínico:

La naturaleza y la forma en la que responda el hospedero dependerá de la magnitud de la infección viral y del tipo de virus de que se trate. La variedad en los cuadros clínicos se ven reflejados por la composición bioquímica, el tipo de cadena que tenga el virus, el tropismo del virus a los diferentes órganos, lugar donde ingresa el virus, edad del hospedero, variaciones en la respuesta inmunitaria. Las facetas clínicas y el desarrollo del diagnóstico dependerá de los síntomas que presente el paciente ya que los síntomas y el cuadro clínico pueden involucrar diferentes órganos, aquí se debe de tener cuidado por que las infecciones virales pueden ser similares a las infecciones bacterianas. El período inicia antes de que se detecte la sintomatología característica de una enfermedad, se denomina periodo de incubación. Durante este periodo el virus se multiplica, pero no ha alcanzado el tejido diana o provocado daño suficiente como para causar una enfermedad. Durante la fase prodrómica pueden aparecer síntomas inespecíficos o similares a la gripe, que preceden a los síntomas característicos de la enfermedad.

Epidemiología:

La epidemiología estudia la difusión de la enfermedad a través de la población. La infección de una población es similar a la infección de un individuo, en el sentido que el virus se tiene que extender a través de la población y se controla por inmunización.

Mecanismo de transmisión viral:

- Gotas de aerosol, comida, agua, fomites (tejidos, ropa), contacto directo con secreciones, contacto sexual, nacimiento, transfusión de sangre o trasplantes, zoonosis.

Factores de la enfermedad y virales que facilitan la transmisión:

- Estabilidad del virión en el medio ambiente, multiplicación y liberación del virus en gotas de aerosol y secreciones transmisibles (saliva y semen), transmisión asintomática, transitoriedad o ineficacia de la respuesta inmunitaria para controlar la reinfección o recidiva.

Factores de riesgo:

- Edad, salud, estado inmunitario, profesión (contacto con agente o vector), estilo de vida, niños en guardería, actividad sexual.

Tamaño crítico de la comunidad:

- Población sensible seronegativa.

Geografía y época estacional:

- Presencia de cofactores o vectores en el entorno, hábitat y época de vectores artrópodos (mosquitos), horas de clases en las escuelas (proximidad íntima y hacinamiento), épocas de calefacción doméstica.

Modo de control:

- Cuarentena, eliminación del vector, inmunización, infección natural, vacunación, tratamiento.



Diagnóstico:

Para el diagnóstico de las enfermedades virales se cuenta con una serie de procedimientos:

1. Observación de corpúsculo de inclusión en las células infectadas.
2. Aislamiento del virus en cultivos de tejidos, identificándose por el efecto citopático y su neutralización por anticuerpos específicos.
3. Detección de antígenos o de anticuerpos con las técnicas de:
 - ◆ Inmunofluorescencia.
 - ◆ Fijación de complemento.
 - ◆ Radioinmunoensayo.
 - ◆ Inmunoabsorbencia.
 - ◆ Hemaglutinación.
 - ◆ Inhibición de la hemaglutinación.
 - ◆ Neutralización.
 - ◆ Hibridación.
 - ◆ Aglutinación.
 - ◆ ELISA: Ensayo inmunoenzimático.
 - ◆ RIA: Radioinmunoanálisis.
 - ◆ Western blot: Inmuno-electrotransferencia.
 - ◆ PCR
 - ◆ RFLP

Profilaxis y Tratamiento:

Profilaxis:

Las vacunas constituyen uno de los más grandes triunfos de la humanidad. En el campo de las enfermedades virales se cuenta ya con un acervo de vacunas para evitarlas, vacunas que pueden ser preparadas de dos tipos:

- Virus atenuados.
- Virus inactivados.

Han surgido nuevas vacunas en los últimos años, elaboradas con tecnología moderna, por ejemplo proteínas recombinantes que ofrecen un gran número de ventajas al poder representar las estructuras superficiales de los virus. Dicho método permite hacer establecer una vacuna genéticamente inestable y su producción sin el peligro de la diseminación del agente infeccioso y permite la baja de costos de la producción.

Tratamiento:

Los primeros fármacos antivirales eran tóxicos selectivos, similares a las quimioterapias antineoplásicas y dirigido contra células con una intensa síntesis de DNA y RNA. Los nuevos fármacos antivirales van dirigidos a enzimas codificadas por los virus o estructura del virus importantes para su replicación. La mayoría de estos compuestos son inhibidores bioquímicos clásicos de enzimas codificados por virus. La actividad de los fármacos antivirales generalmente está limitada a familias concretas de virus. Los fármacos antivirales se han desarrollado contra virus que provocan una morbilidad y mortalidad significativa, a la vez que presentan objetivos razonables para la acción farmacológica.



Justificación.

La unidad V de la asignatura de virología médica comprende los siguientes temas, virus causantes de infecciones respiratorias, virus que causan infecciones entéricas, virus causantes de infecciones en piel, virus causantes de infecciones de transmisión sexual, virus causantes de infecciones en células del sistema inmunológico, virus causante de infección en glándulas, virus causantes de infecciones en hígado, virus emergentes, virus transmitidos por vector, otros virus y priones.

Estos temas serán realizados en presentaciones Power Point la cual contiene los temas mencionados anteriormente, y estos a su vez se encuentran divididos en subtemas como antecedentes históricos, descripción, patogénesis, cuadro clínico, epidemiología, diagnóstico, profilaxis y tratamiento.

Estas presentaciones contienen ilustraciones y animaciones en 3D, dichas animaciones muestran las estructura virales y su mecanismo patogénico, así como las ilustraciones hacen referencia a los cuadros clínicos característicos de la infección que provocan en el individuo.

Esta información serán recopilados apartir de material bibliográfico, revistas electrónicas y artículos publicados en revistas científicas, los cuales contengan información acerca de las infecciones virales de interés médico.

Esta presenación cuenta con un documento escrito, en el cual vendrá plasmada la información contenida en cada una de las presentaciones a manera de un compendio, que ayude al lector y al estudiante de la carrera de QFB entender de manera clara y sencilla el estudio de los virus que afectan a los humanos.

Objetivos generales:

➤ Elaborar un compendio, de los virus que afectan a los humanos, a través de la búsqueda de información bibliográfica, revistas electrónicas y en artículos publicados en revistas científicas, enriqueciendo este documento con animaciones elaboradas en un programa 3D e ilustraciones obtenidas de sitios Web, ofreciendo así al lector y al estudiante una ayuda, para una mejor comprensión del tema de las infecciones virales de interés médico que afectan a los humanos.

Objetivos particulares:

♦ Realizar una recopilación de la información, en diversa fuentes, con respecto a los temas vistos en la unidad V de la materia de virología médica.

♦ Seleccionar, analizar y organizar toda la información que contenga lo más sustancial e importante para la comprensión de las infecciones virales de interes médico.

♦ Capturar y darle formato a toda la información reunida para tener elaborado un documento escrito acompañado de un CD-ROM que contiene presentaciones en Power Point y animaciones en el programa 3D studio.

♦ Aportar a la comunidad universitaria un documento de consulta accesible para servicio social, tesis, diagnóstico viral, investigación viral, entre otros.



Materiales utilizados.

- ✓ Computadora de escritorio:
 - ✗ Procesador AMD K6-2 a 500MHZ.
 - ✗ 256 MB en RAM.
 - ✗ 1 unidad lectora de CD 52X.
 - ✗ 1 unidad grabadora de CD 12X 8X 32X.
 - ✗ Fax MODEM motorola 52 kbps.
 - ✗ Monitor 15 pulgadas marca SAMSUNG.
 - ✗ Teclado.
 - ✗ Mouse.

- ✓ Scanner marca Canon modelo D646U de 600x1200DPI 42 BIT input.

- ✓ Computadora portátil COMPAQ presario 2200 LA.
 - ✗ Procesador intel celeron 1.4 GHZ.
 - ✗ 256 MB en RAM.

- ✓ Programas utilizados:
 - ✗ Word
 - ✗ Excel
 - ✗ Power Point
 - ✗ Arcsoft 2000
 - ✗ Windows XP
 - ✗ Programa de animación 3D studio MAX 5.

- ✓ Impresora HP Photosmart 7800.

Metodología:

Búsqueda y recopilación bibliográfica.

Se revisaron los siguientes puntos en cada libro, revista electrónica y cada pagina en internet.

- ✗ Antecedentes históricos.
- ✗ Descripción de cada virus.
- ✗ Patogénesis viral.
- ✗ Cuadro clínico.
- ✗ Epidemiología.
- ✗ Diagnóstico.
- ✗ Profilaxis y tratamiento.

De cada uno de estos puntos se recopila la información necesaria y se concreta para la realización de este trabajo.



Parte 1:

Virus causantes de infecciones respiratorias.



Temas:

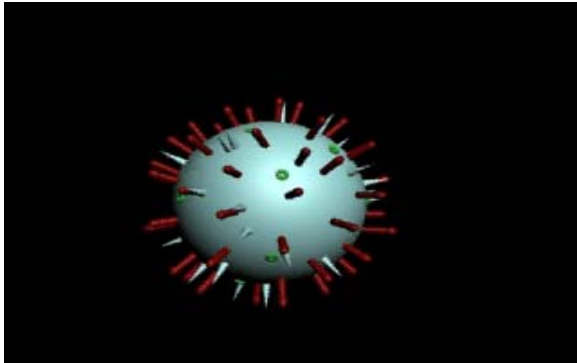
- I. Virus de la Influenza.**
- II. Rinovirus.**
- III. Virus Respiratorio Sincicial.**
- IV. Adenovirus.**
- V. Coronavirus.**

Bibliografía y direcciones electrónicas.



I. Influenza Virus

1. Antecedentes Históricos



La influenza es una Infección Respiratoria Aguda (IRA), causada por los influenza virus que afecta principalmente a las vías respiratorias. En 1933 se aisló la primera cepa de virus de la gripe a partir de un humano. La gripe conocida desde hace siglos provoca periódicamente epidemias de variada severidad y pandemias de alto impacto médico, económico y social de aparición prácticamente impredecible. ^{=(1, 2, 7, 8, 14, 16)}

(Fig. R- I.1a) ^{=(AP)}

Entre las pandemias a mencionar se encuentran:

- La pandemia de gripe "española" (1918-1919), en la cual fallecieron 20 millones de personas.
 - La "asiática" (1957).
 - La de "Hong Kong" (1968).
 - La gripe "rusa" (1977).
 - "Hong Kong" (1997).
 - "Hong Kong" (1999).
- ^{=(1, 2, 7, 8, 14, 16)}

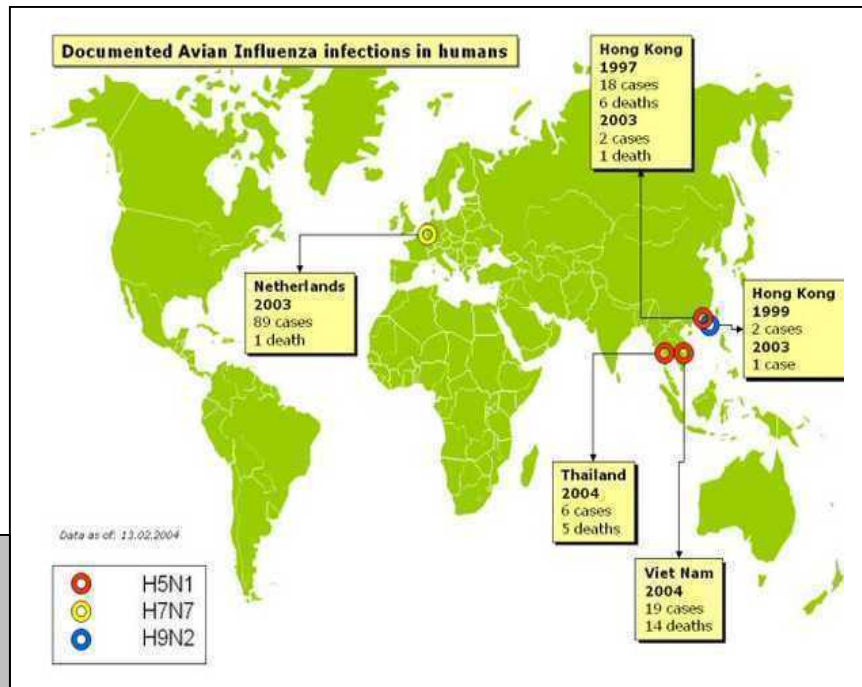




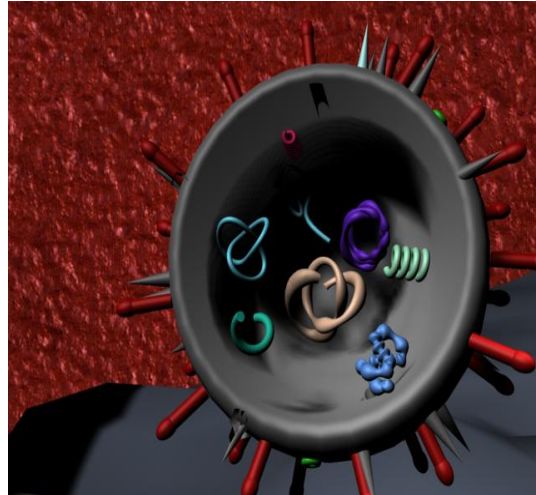


Fig. R- I.1.b ⁼⁽¹²⁾
Países dónde se han registrado brotes de influenza.



2. Descripción

- ◆ Familia: Orthomyxoviridae
- ◆ Género: Influenzavirus
- ◆ Variantes antigénicas: (A, B, C) 
- ◆ Son pleomórficos
- ◆ Virus envuelto 
- ◆ Cápside de simetría helicoidal
- ◆ 80–120 nm de diámetro
- ◆ Cubierta lipídica 
- ◆ Proteínas de matriz
- ◆ Cadena simple de RNA 
- ◆ Polaridad negativa
- ◆ Sin paso de DNA en el ciclo de replicación
- ◆ Genoma segmentado (tabla. 1)
- ◆ Proteínas de membrana interna (M1 matriz y M2 membrana)



 Véase:











Anim. R-I.2(a, b, c, d, e, f)
Anim. R-I.2g
Anim. R-I.2h
Anim. R-I.2i


=(AP)

=(AP)









Tabla R-1.

Productos de los segmentos genéticos del virus influenza.			
Segmento	Proteína		Función
1	PB2 		Componente de la polimerasa.
2	PB1 		Componente de la polimerasa.
3	PA 		Componente de la polimerasa.
4	HA 		Hemaglutinina, proteína de adherencia viral, proteína de fusión, objetivo del anticuerpo neutralizante.
5	NP 		Nucleocápside.
6	NA 		Neuraminidasa; escinde el ácido siálico y facilita la liberación del virus.
7	M1 		Proteína de matriz: Proteína estructural viral que interacciona con la nucleocápside y la envoltura, estimula el ensamblado.
	M2 		Proteína de membrana (forma el canal de la membrana, es el objetivo de la amantadina, facilita la pérdida de envoltura y la producción de HA).
8	NS ₁ 		Proteína no estructural (inhibe la traducción del RNA mensajero celular)
	NS ₂ 		Proteína no estructural (importante, pero de función desconocida)


 Véase: Anim. R-I.1.2(i, j, k, l, m, n, o, p) =(1, 2, 7, 12, 13)

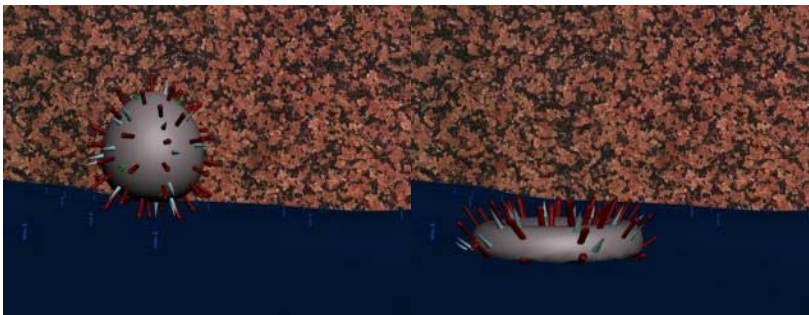



3. Patogénesis

Inicialmente el virus influenza establece una infección local de las vías respiratorias superior e inferior, esto se deben a los daños causados en las células epiteliales, incluidas las células ciliadas y secretoras de moco . Para hacer esto en primer lugar el virus se une por fusión (Fig. R-I.3)  y destruye a las células secretoras de moco, ciliadas y otras células epiteliales, destruyendo de esta manera el sistema de defensa principal. Los síntomas sistémicos se deben a la respuesta del interferón y linfocinas contra el virus . La NA facilita el desarrollo de la infección cortando los restos de ácido siálico del moco para conseguir tener un acceso al tejido . La liberación preferente del virus en la superficie apical de las células epiteliales y en el pulmón facilita la transmisión célula a célula y a los otros hospedero . Si el virus se extiende hasta la vía respiratoria inferior la infección puede provocar una descamación grave del epitelio bronquial o alveolar hasta dejar una única capa basal de células o hasta la membrana basal . ^{=(1, 2, 5, 7)}

Además de comprometer las defensas naturales de la vía respiratoria, la infección de la gripe facilita la adhesión bacteriana a las células epiteliales. Es decir, la neumonía puede ser el resultado de la patogénesis viral o de una infección bacteriana secundaria, debido a la pérdida de las barreras naturales y puestas al descubierto de los puntos de unión de las células epiteliales. ^{=(1, 2, 5, 7)}

La HA y NA del virus influenza A puede experimentar cambios antigénicos mayores (reorganización: cambio) y menores (mutación: variación) , para garantizar la presencia de personas inmunológicamente desprotegidas y susceptibles. ^{=(1, 2, 5, 7)}



 Véase:
Anim. R-I.3a,
Anim. R-I.3b
Anim. R-I.3c
Anim. R-I.3d

^{=(AP)}

Fig. R-I.3. Secuencia de unión del virus a la célula diana y entrada por fusión

4. Cuadro clínico

Dependiendo del grado de inmunidad o de la cepa del virus infectante y de otros factores, la infección puede ser desde asintomática hasta grave. Los pacientes con alguna enfermedad cardíaca respiratoria subyacente, inmunitaria, y los fumadores son más propensos a padecer un caso grave. ^{=(4, 5, 7, 11, 16)}

Tras un período de incubación de 1 a 4 días, el «síndrome gripal» empieza con un breve pródromo de malestar y cefalea que dura unas horas. El pródromo va seguido por otro brote súbito de fiebre, mialgias intensas y habitualmente una tos no productiva. La enfermedad dura aproximadamente 3 días y a menos que se produzca alguna complicación, la recuperación es completa en el plazo de 7 a 10 días (fig. R-I.4). ^{=(4, 5, 7, 11, 16)}



La gripe en niños pequeños se parece a otras infecciones graves de las vías respiratorias, y provoca la bronquiolitis, laringotraqueobronquitis, otitis media y más raramente, convulsiones febriles☹️. =(4, 5, 7, 11, 16)

Entre las complicaciones de la gripe se encuentra una infección bacteriana secundaria que provoca bronquitis o neumonía, miositis y síndrome de Reye. El sistema nervioso central también puede estar afectado. =(4, 5, 7, 11, 16)

Los daños tisulares provocados por una infección progresiva de virus influenza en los alvéolos pueden ser extensos, lo que acaba provocando hipoxia y neumonía bilateral. =(4, 5, 7, 11, 16)

Las infecciones bilaterales secundarias (cuadro. R1) normalmente, producen esputo que suele volverse purulento☹️. =(4, 5, 7, 11, 16)

A pesar de que generalmente la infección se limita al pulmón, en algunos individuos, algunas cepas de virus influenza pueden extenderse a otros órganos. Por ejemplo, en los niños puede aparecer miositis (inflamación del músculo). =(4, 5, 7, 11, 16)

La encefalopatía, aunque es rara, puede acompañar a un cuadro de gripe, y puede ser mortal. =(4, 5, 7, 11, 16)

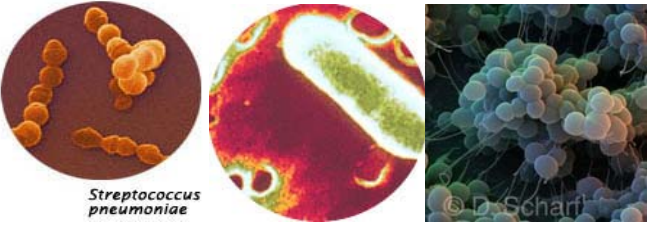
La encefalitis posgripal aparece 2 a 3 semanas después de curar la gripe, va unida a síntomas de inflamación y raramente es mortal. =(4, 5, 7, 11, 16)

El síndrome de Reye es una encefalitis aguda que afecta a los niños y aparece en una diversidad de infecciones virales febriles agudas, incluida la varicela y los cuadros provocados por el virus influenza B y A. =(4, 5, 7, 11, 16)

Los niños tratados con salicilatos (aspirina) corren un riesgo mayor de padecer este síndrome. Además de la encefalopatía, hay una disfunción hepática. =(4, 5, 7, 11, 16)

Las infecciones bilaterales secundarias:

- *Streptococcus pneumoniae*
- *Haemophilus influenzae*
- *Staphylococcus aureus*.



Streptococcus pneumoniae

© D. Scharf

♦ Cuadro R1. Bacterias involucradas en infecciones secundarias =(11)

☹️ Véase:
Anim. R-I.4b
Anim. R-I.4c
Anim. R-I.4d

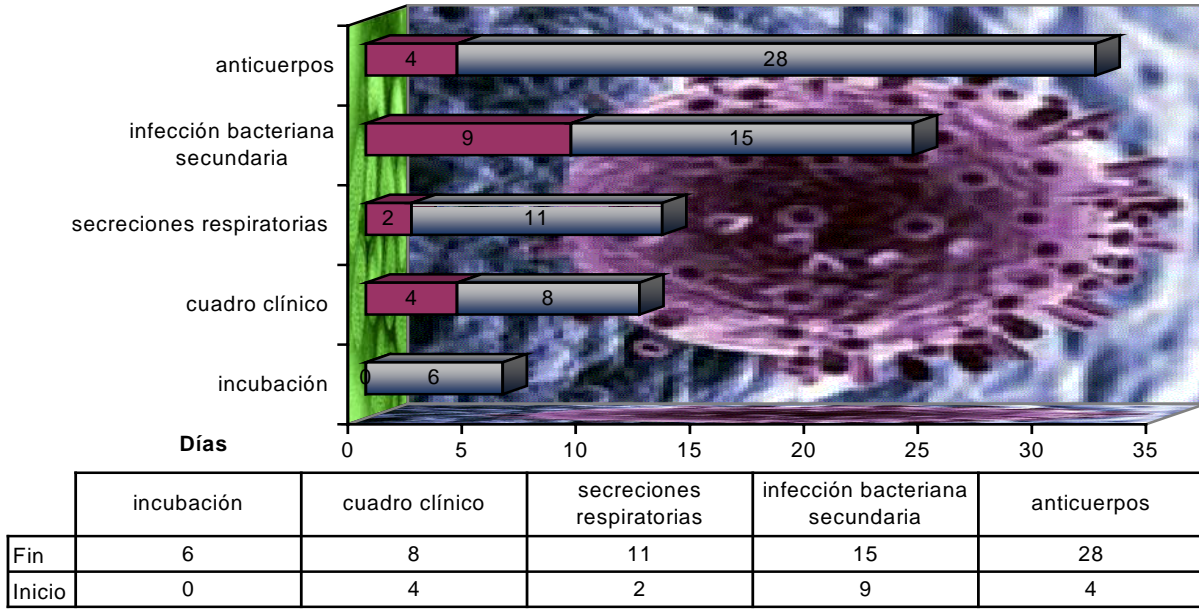


Gráfico R.1. Curso evolutivo de la infección por el virus de la influenza.

5. Epidemiología

Las cepas de virus influenza se clasifican en función de las cuatro características siguientes:

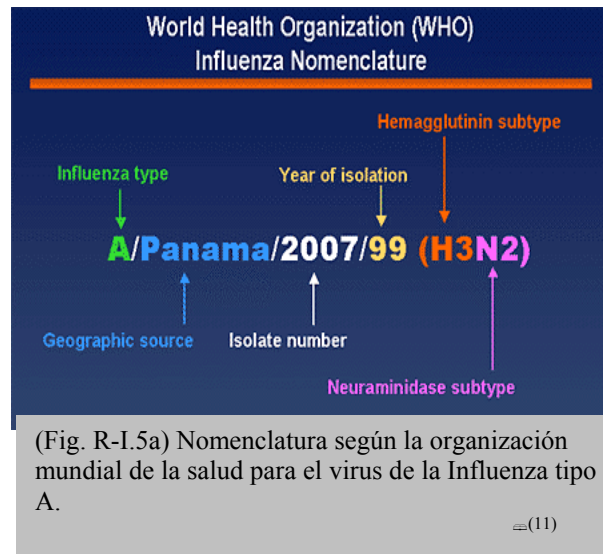
1. Tipo (A, B y C).
2. Lugar del primer aislamiento.
3. Fecha del primer aislamiento.
4. Antígeno (HA y NA). (Fig. R-I.5a)

Por ejemplo, una cepa actual de virus influenza se puede denominar A/Bangkok/1/79 (H3N2), lo que significa que es un virus influenza A que se aisló por primera vez en Bangkok en enero de 1979 y contiene antígenos HA (H3) y NA (N2). ^{=(6, 7, 14)}

Las cepas de influenza B se designan por:

- a). Tipo.
- b). Origen geográfico.
- c). Fecha de aislamiento.

Por ejemplo; B/ Singapur/3/64), pero sin hacer mención específica de los antígenos HA o NA porque el virus influenza B no experimenta cambios antigénicos ni pandemias como la influenza A. ^{=(6, 7, 14)}





Las nuevas cepas de influenza A surgen a consecuencia de la mutación y el reordenamiento. La diversidad genética del virus influenza A se basa en su estructura de genomas segmentados y su capacidad para infectar y multiplicarse en personas y muchas especies animales (zoonosis), incluidas aves y cerdos. También se producen virus híbridos por coinfección de una misma célula con diferentes cepas de virus influenza A, lo que permite que los segmentos del genoma se reagrupen al azar en nuevos viriones. El intercambio de las glucoproteínas HA puede generar nuevos virus que pueden infectar o no a la población humana inmunológicamente desprotegida. Por ejemplo; de un cerdo infectado con virus de pato H1N1 y virus H3N2 (fig. R-I.5b) humano se aislaron viriones reordenados, y el virus resultante era capaz de infectar a los humanos (anim R-I.5a). Se ha postulado que esta reorganización es la fuente de las cepas patógenas humanas. A causa de la elevada densidad de población y la proximidad entre las personas, cerdos, pollos y patos que se da en China, se cree que este país constituye el caldo de cultivo de los nuevos virus reorganizados, y la fuente de muchas de las cepas pandémicas del virus de la gripe. En 1997 se aisló una cepa A/Hong Kong/156/97 (H5N1) de por lo menos 18 personas que provocó la muerte a 6 de ellas. El virus se parecía a un virus de pollo A/chicken/ Hong Kong/258/97 (H5N1), lo que indujo la destrucción de los 1.6 millones de pollos de Hong Kong para eliminar la fuente

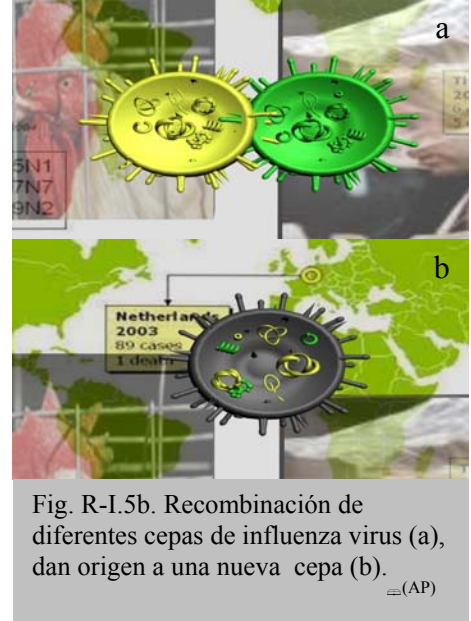


Fig. R-I.5b. Recombinación de diferentes cepas de influenza virus (a), dan origen a una nueva cepa (b).
=(AP)

El virus se parecía a un virus de pollo A/chicken/ Hong Kong/258/97 (H5N1), lo que indujo la destrucción de los 1.6 millones de pollos de Hong Kong para eliminar la fuente potencial del virus. =(6, 7, 14)

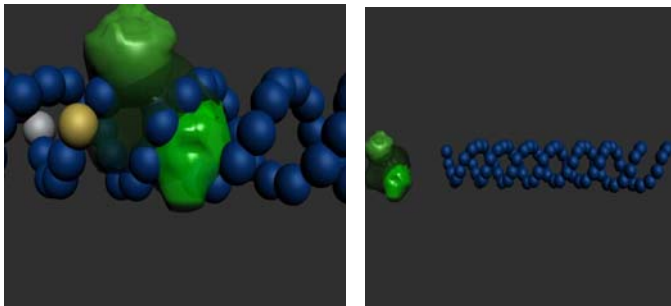


Fig. R-I.5c. Cambios antigénicos menores
anim R-I.5(b,c) =(AP)

Los cambios antigénicos menores resultantes de la mutación de los genes HA y NA se denominan variaciones genéticas. Este proceso sucede cada 2 a 3 años provocando brotes locales de infecciones por virus influenza A y B, cabe mencionar que el virus influenza tiene envoltura y se inactiva con detergentes (fig. R-I.5c). =(6, 7, 14)



Los cambios antigénicos mayores provocan la reorganización de los genomas (fig. R-I.5d). entre distintas cepas, incluyendo cepas animales. Este proceso solamente sucede con el virus influenza A. _{=(6, 7, 14)}

A menudo estos cambios aparecen relacionados con la aparición de pandemias. _{=(6, 7, 14)}

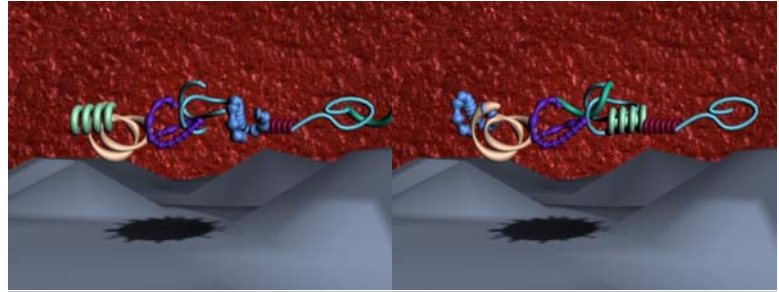


Fig. R-I.5d. Cambios antigénicos menores

anim R-I.5d

=(AP)

La naturaleza antigénica cambiante de la gripe garantiza una gran proporción de personas infectadas ya que se encuentran inmunológicamente desprotegidas y sensibles (especialmente niños). El brote de gripe se puede identificar rápidamente por un elevado ausentismo escolar y laboral, y por el número de visitas a urgencias. En los climas templados se producen brotes anuales de gripe durante el invierno. Afortunadamente el virus influenza solamente permanece en una comunidad durante períodos breves (4-6 semanas). _{=(6, 7, 14)}

La infección de la gripe se extiende rápidamente con las pequeñas gotas respiratorias expulsadas al hablar, respirar y toser (fig. R-I.5e). El virus también puede sobrevivir en las superficies inertes hasta un día. _{=(6, 7, 14)}

La población más sensible son los niños, y los que están en edad escolar son los que tienen más probabilidades de extenderla. La fase contagiosa precede a los síntomas y



Fig. R-I.5e. Expulsión de virus a través de aerosol

anim R-I.5e

=(AP)

dura mucho tiempo, especialmente niños. Los niños, las personas inmunodeprimidas (incluidas mujeres embarazadas), los ancianos y los individuos con problemas cardíacos y pulmonares (incluidos los fumadores) son los que corren un mayor riesgo de padecer un cuadro grave, neumonía u otras complicaciones de la infección. _{=(6, 7, 14)}

Se hace un control extenso de los brotes de gripe A y B para identificar las cepas nuevas que se deben incluir en las nuevas vacunas, las vacunas contienen las cepas del virus influenza A y B previstas para el año. La prevalencia de una cepa concreta de virus influenza A y B varía cada año y refleja la desprotección inmunológica concreta de una población en ese momento. La supervisión también se extiende a las poblaciones animales a causa de la posible presencia de cepas animales recombinantes de virus influenza A que pueden provocar epidemias humanas a nivel local o pandemias humanas a nivel mundial. _{=(6, 7, 14)}



6. Diagnóstico

La aparición de los síntomas característicos de gripe en un individuo durante un brote comunitario de la infección acostumbra a bastar para estudiar el diagnóstico. Las pruebas de laboratorio pueden distinguir el virus influenza de otros virus respiratorios e identificar subtipo y cepa. ^{=(1, 3, 4, 6, 7, 16)}

Los virus influenza se obtienen de secreciones respiratorias. Generalmente el virus se aísla en cultivos celulares primarios de riñón de mono o en la línea celular de riñón canino Madin-Darby y Hep-2. Se pueden detectar efectos citopatológicos inespecíficos a los 2 o 4 días. Antes de que se produzcan los efectos citopatológicos, la adición de eritrocitos de cobayo puede detectar la hemadsorción (la adherencia de estos eritrocitos a células infectadas que expresan HA). La adición de medios que contienen virus influenza a eritrocitos estimula la formación de un agregado gelatinoso debido a la hemoaglutinación. Sin embargo la hemoaglutinación y hemadsorción no son específicas de los virus influenza. ^{=(1, 3, 4, 6, 7, 16)}

En la tabla R-2, se mencionan las diferentes técnicas de diagnóstico para influenza virus.

Tabla R-2.

Prueba	Detección
<ul style="list-style-type: none"> •Cultivo celular en células primarias de riñón de mono. •Células Madin-Darby de riñón canino. •Hep-2 	<ul style="list-style-type: none"> •Presencia del virus, efectos citopáticos limitados.
<ul style="list-style-type: none"> •Hemadsorción sobre las células infectadas 	<ul style="list-style-type: none"> •Presencia de la proteína HA sobre la superficie celular
<ul style="list-style-type: none"> •Hemoaglutinación 	<ul style="list-style-type: none"> •Presencia del virus en secreciones
<ul style="list-style-type: none"> •Inhibición de la hemoaglutinación 	<ul style="list-style-type: none"> •Tipo y cepa del virus de influenza o especificidad de los anticuerpos
<ul style="list-style-type: none"> •Inhibición de la hemadsorción con anticuerpos 	<ul style="list-style-type: none"> •Identificación de tipo y cepa del virus influenza
<ul style="list-style-type: none"> •Inmunofluorescencia, ELISA 	<ul style="list-style-type: none"> •Antígenos del virus de influenza en las secreciones respiratorias o cultivo de tejido
<ul style="list-style-type: none"> •Serología: IHA, ELISA, FC' 	<ul style="list-style-type: none"> •Seroepidemiología



7. Profilaxis y tratamiento

Se gastan cientos de millones de dólares en paracetamol, antihistamínicos y otros fármacos similares para aliviar los síntomas de la gripe. El fármaco antiviral amantadina y su análogo rimantadina inhiben una fase de desdovoltura del virus influenza A, pero no afectan al virus influenza B o C. El objetivo de su actividad es la proteína M2. Tanto el zanamivir como el oseltamivir inhiben tanto los virus influenza A como B, como inhibidores enzimáticos de la neuraminidasa (anim. R-I.7). Sin la neuraminidasa, la hemaglutinina del virus se une al ácido siálico de otras partículas virales para formar grumos, impidiendo así la liberación del virus. El zanamivir se inhala, mientras que el oseltamivir se toma por vía oral en forma de comprimido. Estos fármacos son eficaces para la profilaxis y el tratamiento durante las primeras 24 a 48 horas tras el inicio de la infección por gripe A. El tratamiento no puede impedir las posteriores fases inmunopatógenas de la enfermedad inducidas por el hospedador. ^{=(7, 8, 9, 10, 16)}

La transmisión aérea del virus influenza es casi imposible de limitar. Sin embargo, la mejor forma de controlar el virus es por inmunización. La inmunización natural, es el resultado de un contacto previo, es protectora durante mucho tiempo. Una vacuna de virus inactivados que contenga las «cepas del año» y la profilaxis con fármacos antivirales también puede impedir la infección. ^{=(7, 8, 9, 10, 16)}

Cada año se prepara una vacuna con virus inactivados (con formol). Las vacunas con virus inactivados se preparan a partir de virus cultivados en huevos embrionados que después se inactivan químicamente. También existen preparaciones de viriones tratados con detergentes y extractos de virus que contienen HA y NA. Lo ideal es que la vacuna incorpore antígenos de las cepas de influenza A y B que serán prevalentes en la comunidad durante el invierno siguiente (fig R-I.7). Por ejemplo, la vacuna prevalente de gripe utilizada en 1992 y 1993 estaba formada por cepas de virus tipo A/Texas/91 (H1N1), tipo A/Pekín/89 (H3N2), y tipo B/Panamá/90. La vacuna se recomienda de forma rutinaria a los niños menores de 2 años, ancianos y personas con enfermedades pulmonares o cardíacas crónicas. ^{=(7, 8, 9, 10, 16)}



Fig R-I.7. Etapas de la preparación de vacunas según la OMS.

⁼⁽¹²⁾



1. Antecedentes Históricos

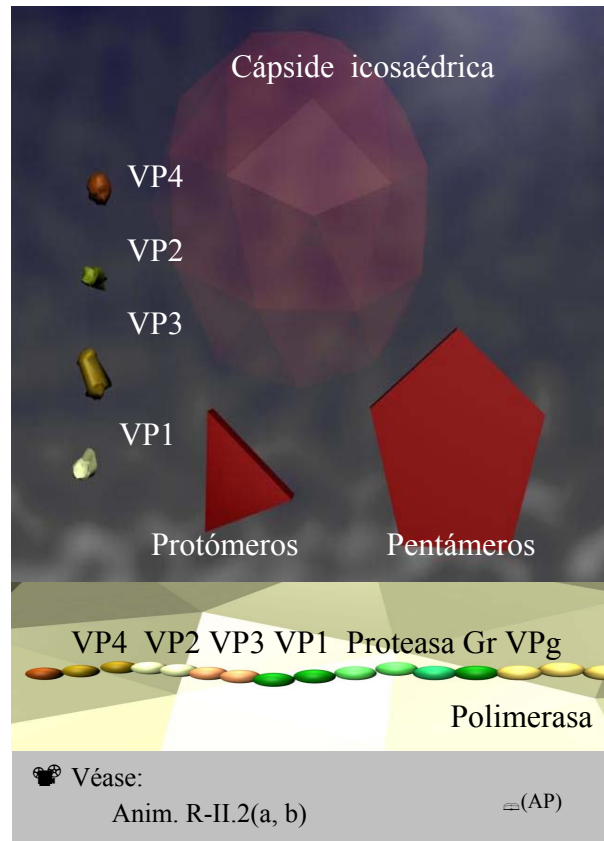
El género Rinovirus (Rhino: Nariz), son la causa de un tercio a la mitad de todas las infecciones agudas de las vías respiratorias

aproximadamente y son más comunes en climas templados y durante los meses más fríos del año. La alta incidencia de la infección está relacionada con la existencia de un gran número de serotipos. Alrededor de 100 serotipos diferentes han sido clasificados y a causa de mutaciones al azar y de la selección inmune natural ocurre la emergencia de nuevos serotipos. ^(1, 8)

2. Descripción



^(1, 2)


- ♦ Familia: Picornaviridae
- ♦ Género: Rinovirus
- ♦ Virus desnudos
- ♦ 20-30 nm de diámetro
- ♦ Icosaédricos
- ♦ 12 vértices pentaméricos
- ♦ Cinco unidades protoméricas de proteínas
- ♦ RNA de una sola cadena
- ♦ VP4
- ♦ VP2
- ♦ VP3
- ♦ VP1
- ♦ Proteasa
- ♦ Gr
- ♦ VPg
- ♦ Polimerasa







3. Patogénesis

El virus llega al hospedero por la mucosa nasal, mucosa oral y la superficie conjuntiva, se disemina por toda la mucosa de la vía aérea superior hasta la faringe, a este nivel invaden la célula y se replica (anim. R-II.3a). Se producen importantes edemas de la mucosa se liberan mediadores químicos como la histamina y bradiquinina (anim. R-II.3b) que provocan congestión de la mucosa nasal <<catarro común>>. ⁼⁽¹⁾

Los rinovirus se replican de preferencia a temperaturas de 33 a 35°C e infectan solo vías respiratorias altas. Los síntomas del resfriado (obstrucción y secreción nasal, estornudos, picazón en la garganta, tos leve, fiebre y malestar general) solo en pequeño grado son resultado del daño tisular producido por estos virus citolíticos. Son secretados péptidos vasoactivos (quininas) que son liberados en respuesta a la infección. Las quininas aumentan la permeabilidad vascular, lo que permite que proteínas séricas tales como la albúmina escapen de los capilares mucosos y aceleran la respuesta inflamatoria local (anim. R-II.3c). También puede relacionarse con el aumento de moco. ⁼⁽¹⁾

El número de leucocitos polimorfonucleares aumenta en el moco y a medida que estas células se desgranulan, producen mayor irritación tisular. La respuesta inmunitaria incluye anticuerpos neutralizante de IgA secretados en la mucosa donde su principal función es la protección contra la reinfección por ese serotipo. La infección primaria por rinovirus induce la secreción nasal de anticuerpos IgA y sérica de anticuerpos IgG, que se puede detectar al cabo de una semana de infección. La respuesta secretora de IgA desaparece rápidamente y la inmunidad empieza a declinar aproximadamente 18 meses después de la infección. ⁼⁽¹⁾

A nivel celular el receptor de rinovirus es la molécula ICAM-1 (anim. R-II.3d), esta es una proteína de la membrana celular utilizada para la fijación y la adherencia intercelular. Los niveles de esta molécula expresada en las membranas normalmente son bastante bajos, pero los mediadores inflamatorios p. Ej. las citocinas y los leucotrienos aumentan la expresión de estas proteínas (anim. R-II.3e). ⁼⁽¹⁾

El virus produce inflamación, la inflamación regula en más la expresión de la ICAM-1 sobre la superficie celular y los niveles aumentados de la ICAM-1 incrementan la adherencia celular, el ingreso y la replicación de los Rinovirus (fig. R-II.3). ⁼⁽¹⁾

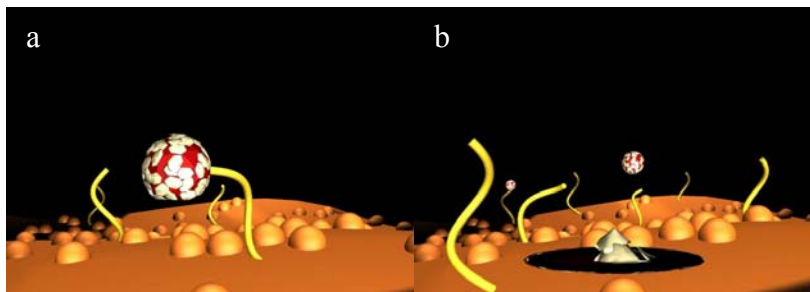


Fig. R-II.3. Unión de Rinovirus a su receptor ICAM-1 (a) y el aumento en la expresión del receptor tras la infección (b).

^{=(AP)}



El interferón que se genera en respuesta a la infección puede limitar la progresión de esta y contribuir a los síntomas. Es interesante destacar que la secreción de citocinas durante la inflamación puede facilitar la difusión del virus al estimular la expresión de los receptores virales ICAM-1. ⁼⁽¹⁾

4. Cuadro clínico

Los síntomas del resfriado común provocados por el rinovirus no se puede distinguir de los provocados por otros virus patógenos respiratorios. La infección de la vía respiratoria superior acostumbra a empezar con estornudos, que van seguidos de rinorrea (catarro nasal). La rinorrea aumenta y se acompaña de síntomas de obstrucción nasal (fig. R-II.4). También aparece un dolor en faringe moderado junto con cefaleas y malestar. La enfermedad alcanza su punto álgido a los 3 a 4 días aunque la tos y los síntomas nasales pueden persistir durante 7 a 10 días o más. A veces la infección por Rhinovirus se acompaña de fiebre y rigidez. Algunos términos como rinofaringitis o infección de las vías respiratorias altas con frecuencia se usan como sinónimos, no obstante ninguno es apropiado ya que son términos muy amplios que no reflejan la entidad a la que se refiere, e incluso el término de resfriado común puede ser discutible. ^{=(1, 2, 3, 11)}



Fig. R-II.4. Síntomas clínicos ⁼⁽⁸⁾

5. Epidemiología

Los virus causantes del resfriado común se encuentran distribuidos en todo el mundo por lo que ninguna población está exenta de padecer la enfermedad. Durante mucho tiempo se ha considerado como la enfermedad aguda más frecuente que afecta a los individuos de todas las edades; las epidemias anuales ocurren en los meses fríos del año; no obstante, los hechos que controlan la variación estacional en las tasas de ataque de la enfermedad no se conocen bien. Indudablemente entre las variables responsables de las fluctuaciones estacionales en los resfriados están la reunión de los niños durante los periodos escolares y el mayor hacinamiento domiciliario de las poblaciones dentro de las casas durante los meses mas fríos. Además, los cambios estacionales en la humedad relativa pueden constituir una variable importante para controlar las diferentes familias de virus, por el efecto de la humedad relativa sobre la sobrevivencia viral. ^{=(1, 6)}

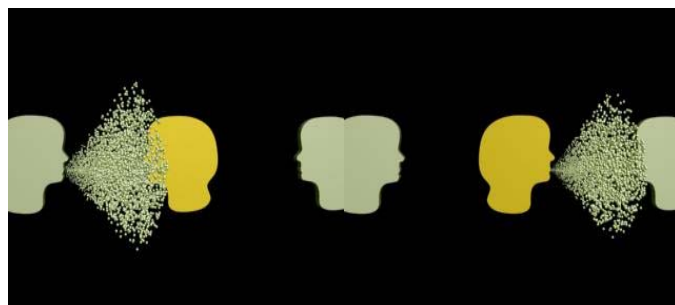


Fig. R-II.5. Transmisión de persona a persona.

anim R-II.5

^{=(AP)}



La frecuencia real del resfriado común es difícil de estimar ya que con mucha frecuencia el paciente se diagnostica por sí solo y se automedica; por otra parte el cuadro clínico varía bastante en cuanto a su gravedad y por lo general es autolimitado; además otros factores como el desarrollo socioeconómico del país y creencias culturales influyen en la notificación de los casos lo cual se refleja en las estadísticas de morbilidad de esta enfermedad. ^{=(1,6)}

Es necesario un contacto estrecho entre las personas para la transmisión del virus que causa el resfriado común, por lo cual es fácil entender porque en sitios con grandes concentraciones de personas se facilita la transmisión como sucede en los campamentos militares, escuelas, guarderías y asilos. La duración de los síntomas de una infección de vías respiratorias altas es más prolongada en niños atendidos en guarderías que aquellos cuidados en sus hogares. ^{=(1,6)}

Un individuo puede experimentar 2 a 3 episodios a lo largo del año, debido a que circulan muchos serotipos, con muy poca o nada de protección cruzada. Los menores de 5 años son los más susceptibles y generalmente constituyen la fuente primaria de infección a nivel familiar. La infección se disemina de persona a persona por dos mecanismos: contacto con manos u objetos contaminados o aerosoles. Tiene un período de incubación de 1 a 4 días. ^{=(1,6)}

6. Diagnóstico

Normalmente el síndrome clínico del resfriado común es tan característico que no se necesita un diagnóstico de laboratorio. Se puede obtener el virus de lavado nasales. Los rinovirus se cultivan en fibroblastos diploides humanos (p. Ej. WI-38) a 33 °C, y especialmente en células HeLa constituye el método diagnóstico de referencia. El virus se identifican por su efecto histopatológico típico y demostrando su labilidad ácida. ^{=(1,2,4,5,6)}

Raramente se necesita determinar su serotipo, aunque se puede conseguir utilizando grupos de sueros neutralizantes específicos, (demostración de anticuerpos específicos), con pruebas como la contrainmunolectroforesis, radioinmunoensayo, ELISA, RT-PCR, que se usa fundamentalmente con fines de investigación. ^{=(1,2,4,5,6)}

7. Profilaxis y tratamiento

^{=(1,11)}

Existen muchos medicamentos sin recetas para el resfriado común. El uso de vasoconstrictores nasales pueden proporcionar un cierto alivio, aunque su uso puede ser seguido de una congestión de rebote y un empeoramiento de los síntomas. Los estudios rigurosos de terapia con vitamina C no han demostrado que sea eficaz. ^{=(1,11)}

El pleconaril inhibe la multiplicación del rinovirus pero no sea demostrado que tenga utilidad terapéutica para controlar las infecciones por el rinovirus. ^{=(1,11)}

Los fármacos antivirales experimentales similares al pleconaril, como arildone, rhodanine, disoxaril y sus análogos bloquean la pérdida de la cápsula del virus. El enviroxime inhibe la RNA polimerasa, RNA dependiente viral. ^{=(1,11)}



Un polipéptido análogo del receptor basado en la estructura de la proteína ICAM-1 puede tener un cierto potencial como fármaco antiviral. ^{=(1, 11)}

El rinovirus no es un buen candidato para un programa de vacunación. El aparente flujo antigénico entre los serotipos de rinovirus, la necesidad de la producción de IgA secretora y la transitoriedad de la respuesta de anticuerpos, constituyen los principales problemas para el desarrollo de vacunas. ^{=(1, 11)}

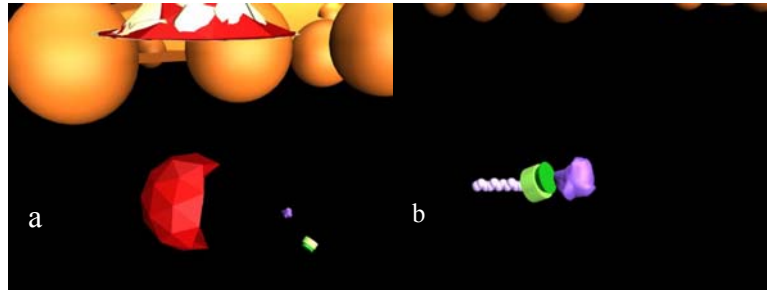


Fig. R-II.7a. Sitio de acción de fármacos como; arildone y rhodanine (a). Enviroxime, inhibiendo la RNA polimerasa (b).

anim R-II.7a. ^{=(AP)}

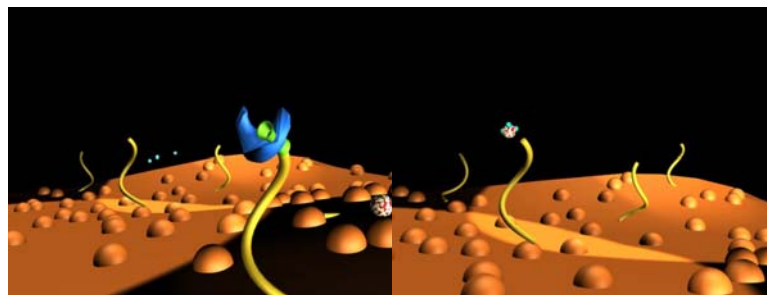


Fig. R-II.7b. Polipéptidos análogos compitiendo por los receptores ICAM-1.

anim R-II.7b ^{=(AP)}



III. Virus Respiratorio Sincicial

1. Antecedentes Históricos

El virus respiratorio sincicial (VRS) fue aislado por primera vez en 1956 de un chimpancé de laboratorio, que presentaba cuadro clínico asociado al resfriado

común. ^{=(1, 2, 15)}

El virus crecido y aislado a partir de cultivo celular se inoculó en chimpancés en los cuales se produjo coriza, por lo que se le dio originalmente el nombre de virus de coriza del chimpancé. ^{=(1, 2, 15)}

Poco tiempo después, un virus idéntico fue aislado de un niño con neumonía y de otro con laringotraqueobronquitis. En ambos casos el agente viral produjo el mismo efecto citopático (formación de sincicios) que el observado para el virus de coriza del chimpancé. ^{=(1, 2, 15)}

Estudios serológicos demostraron que en un gran número de los niños habían sufrido infección por este virus antes de los cuatro años de edad, y durante toda la vida se producen reinfecciones incluso entre los ancianos. ^{=(1, 2, 15)}

De acuerdo con estos antecedentes se estableció:

- El origen humano del virus (único hospedero).
- La formación de sincicios como efecto citopático característico.

Considerando el efecto citopático se le asignó el nombre de Virus Sincicial Respiratorio (VRS). ^{=(1, 2, 15)}

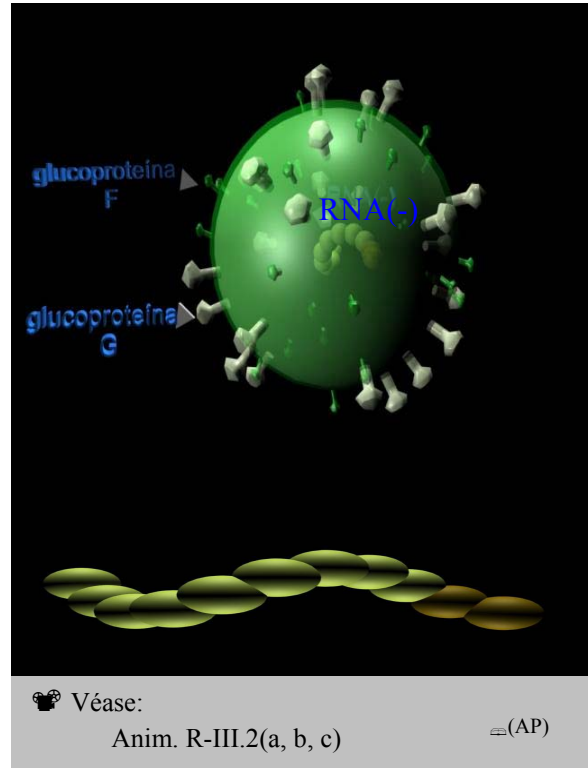
La palabra "sincicial" procede de dos términos griegos: el adverbio "syn" que significa "con" y transmite la idea de "fusión", y el sustantivo "cytos" que significa "célula". Así queda descrita la principal lesión anatomopatológica que produce este virus: al destruir las membranas celulares en los puntos de contacto de unas células con otras se forman grandes masas protoplasmáticas que contienen los numerosos núcleos celulares que pertenecían a las células intactas: son los llamados "sincicios" o células gigantes multinucleadas. ^{=(1, 2, 15)}



2. Descripción

=(1, 2, 15)

- ◆ Familia: Paramixoviridae
- ◆ Género: Pneumovirus
- ◆ 80-120 nm de diámetro
- ◆ Nucleocápside 11-15 nm de diámetro
- ◆ Nucleocápside helicoidal
- ◆ Glucoproteína mayor G
- ◆ Glucoproteína menor F
- ◆ Bícapa lipídica
- ◆ Proteína de matriz
- ◆ RNA monocatenario (-)
- ◆ Codifica para 10 proteínas
- ◆ NS1
- ◆ NS2 proteínas no estructurales
- ◆ Nucleoproteína (N)
- ◆ Fosfoproteína (P)
- ◆ Matriz no glicosilada (M)
- ◆ Pequeña proteína hidrofóbica (SH)
- ◆ Gen de la glicoproteína de unión (G)
- ◆ Gen de la glicoproteína de fusión (F)
- ◆ Gen de la polimerasa o proteína (L) proteína larga
- ◆ Las proteínas SH, G y F forman parte de la envoltura del virión; estas últimas inducen los anticuerpos neutralizantes



3. Patogénesis

El virus respiratorio sincicial se disemina por las vías respiratorias superiores tras el contacto con secreciones infectantes, el virus no provoca viremia ni diseminación sistémica. La infección parece confinarse al epitelio respiratorio, con afección progresiva de las vías respiratorias medias e inferiores. =(1, 2, 15)

El daño causado por este virus parece tener una base inmunológica mediada por citosinas. Las pruebas experimentales sugieren que los sujetos que reaccionan ante esta infección con células T cooperadoras del tipo 2 (LTH-2), experimentan una enfermedad más grave que los que responden a la infección con células T cooperadoras del tipo 1 (LTH-1). =(1, 2, 15)

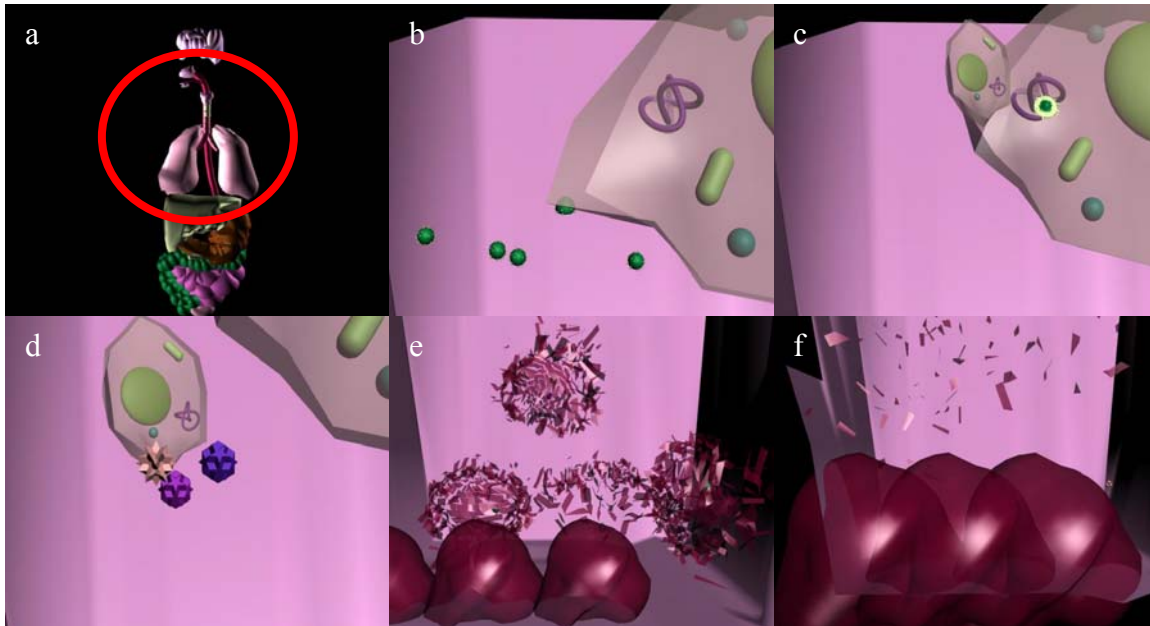



Fig. R-III.3. Representación del mecanismo patogénico del virus respiratorio sincital. Diseminación del virus por vías respiratorias superiores (a). Fagocitosis del VRS por macrófagos (b). Expresión del antígeno y reconocimiento por cel. T cooperadoras tipo 2 (c). Producción de citosinas (d). Destrucción de células infectadas (e). Inducción de procesos inflamatorios con la consiguiente obstrucción de vías respiratorias (F). Véase  anim. R-III.3(a, b).

=(AP)

El daño ocasionado por este virus se localiza en bronquios, bronquiolos y alvéolos pulmonares. Este consiste en necrosis de células epiteliales, infiltrados inflamatorios intersticiales de células mononucleares (lo que ocasiona taponamiento de vías respiratorias pequeñas con material que contiene moco), células necróticas y fibrina. La obstrucción de vías aéreas pequeñas a causa de "tapones" de material necrótico, da lugar a la instalación de un cuadro respiratorio agudo grave, la diseminación citopatológica del virus (incluidas los sincicios) provocan neumonía (fig R-III.3). ^{=(1, 2, 15)}

Las vías respiratorias estrechas de los niños pequeños se obstruyen fácilmente por los efectos patológicos inducidos por el virus, la vacunación inadecuada aumenta la gravedad de la enfermedad. ^{=(1, 2, 15)}

4. Cuadro clínico

La infección por este virus se presenta principalmente en niños entre 1 y 9 meses de edad, origina síntomas de la vía respiratoria superior; flujo nasal, estornudo, faringitis y malestar general (tabla R.3). Sin embargo, entre el 25 y 40% de estas infecciones tienen una evolución hacia la vía respiratoria inferior. ^{=(1, 6, 15)}



El VRS infecta sobre todo bronquios y alvéolos pulmonares, las infecciones causadas por este virus se han denominado crup o garrotillo, bronquitis, bronquiolitis y neumonía. La fase aguda dura de 1 a 3 semanas, se caracteriza por tos y dificultad para respirar. ^{=(1, 6, 15)}
La gravedad de la afección respiratoria y su prevalencia durante los brotes, son la causa del gran número de hospitalizaciones que se registran anualmente en las unidades de pediatría. Los ancianos y los individuos que padecen alteraciones inmunológicas son también susceptibles a la infección por este virus. El período de incubación de 2 a 4 días, la enfermedad aguda puede durar de 10 a 14 días. ^{=(1, 6, 15)}

Tabla R-3. Resumen de síntomas presentados, a diferentes edades.

Bebés prematuros y recién nacidos:	Irritable. Come poco. Puede tener síntomas leves de catarro (resfriado) tal como la nariz congestionada. Letárgico (muy somnoliento, es difícil despertarlo). Apnea (deja de respirar por un breve lapso de tiempo)
Bebés y niños pequeños:	Tos. Respiración rápida (jadeante). Sibilancia (ruidos al respirar). Dificultad al respirar.
Niños mayores y adultos:	Ojos llorosos. Congestión nasal. Tos.

5. Epidemiología

Cada año se reconocen brotes comunitarios por VRS, que se inician en cualquier momento desde finales de otoño hasta principios de primavera; sin embargo, las infecciones por este virus generalmente se presentan en invierno. El brote ordinario dura de 8 a 12 semanas y puede afectar casi a la mitad de las familias donde hay niños. La duración habitual de la excreción viral es de 5 a 7 días; no obstante, los lactantes suelen continuar con la excreción de virus durante 9 a 20 días, o incluso más. ^{=(1, 4, 15)}

La diseminación del VRS en hospitales es un problema de primera importancia. El control consiste en lavado de manos de las personas que tengan contacto con el paciente, aislamiento del personal y de los visitantes que experimenten una forma de infección respiratoria. ^{=(1, 4, 15)}

Existen dos grupos de VRS, el A y el B. La clasificación del virus se hace con base en la diversidad genética de la glicoproteína G. Estos dos grupos cocirculan en la población, en una misma epidemia, siendo el grupo A, el de mayor prevalencia. Sin embargo, la severidad de la enfermedad no se asocia comúnmente con alguno de los tipos virales en particular. Las epidemias por este virus se presentan anualmente, entre los meses de enero a marzo. ^{=(1, 4, 15)}



La mayor parte de la población presenta infección de la vía respiratoria superior y sólo del 15 al 50% de la población puede presentar complicaciones severas que involucren a la vía respiratoria inferior (gráfico 1). ^{=(1, 4, 15)}

La incidencia de hospitalización de acuerdo con un estudio realizado a un total de 214 niños señala 15% para niños menores de 4 años y 24% para menores de seis meses con enfermedad congénita cardíaca (gráfico 2). La alta tasa de mortalidad (4,500 muertes/año), se presenta principalmente en pacientes con problemas congénitos, displasia broncopulmonar e inmunocomprometidos. La infección por VRS en adultos, es común en personas mayores de 60 años; y en pacientes inmunocomprometidos llega a presentarse en forma severa. La mortalidad asociada a neumonía en estos casos puede ser del 80-90% (gráfico 3). ^{=(1, 4, 15)}

EL VRS afecta mayormente a niños entre 0 y 2 años. La infección primaria por este virus no induce inmunidad protectora por lo que a lo largo de la vida se presentan infecciones recurrentes. ^{=(1, 4, 15)}

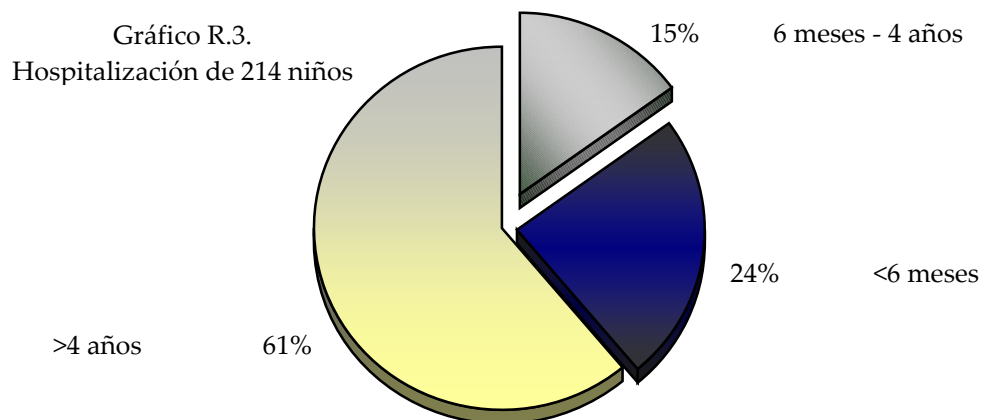
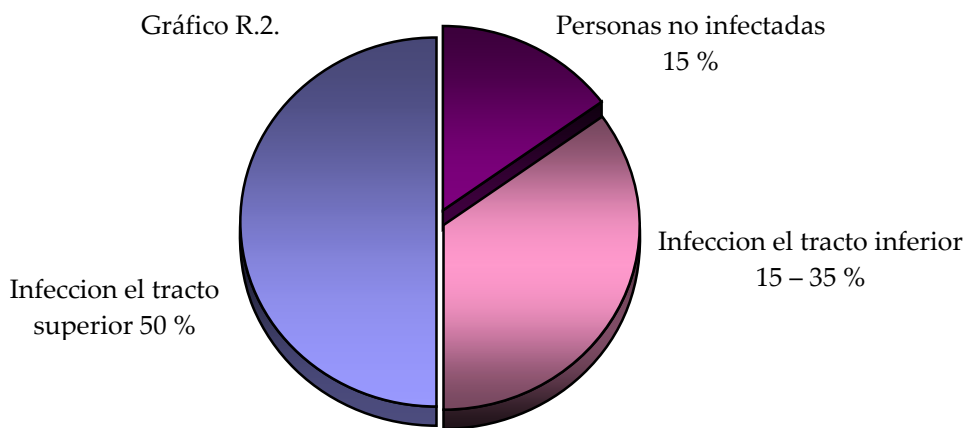
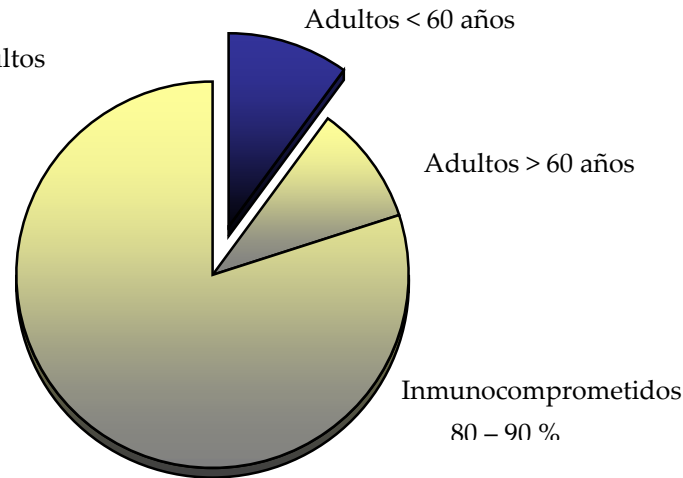




Gráfico R.4.
Infección por VRS en Adultos



6. Diagnóstico

El diagnóstico de VSR se puede hacer por aislamiento en cultivo celular o detección de componentes virales en muestras de secreción respiratoria. Hay muchas técnicas de diagnóstico disponibles y su elección depende de los objetivos. ^(1, 6, 15)

La técnica de IF o ELISA, que habitualmente utilizan anticuerpos monoclonales contra las proteínas F y/o G de la membrana, son más sensibles, rápidas y aplicables que el aislamiento y se recomiendan para estudios clínicos y epidemiológicos. El aislamiento permite recuperar cepas para estudios de caracterización molecular. La RT-PCR tiene mejor sensibilidad que las anteriores, y se usa preferentemente en investigación. La determinación de anticuerpos séricos, hecha con neutralización, IF o ELISA y antiguamente con fijación del complemento no está disponible, salvo para fines de investigación. Las técnicas habituales no son suficientemente sensibles para estudiar infección por VSR en adultos, en los que se recomienda usar RT-PCR y serología. ^(1, 6, 15)

7. Profilaxis y tratamiento


Se necesitan medidas de control para el personal hospitalario que cuidan de los niños infectados, estas medidas consisten en: Lavarse las manos, llevar bata blanca y limpia, gafas (goggles) y mascarilla (cubre bocas). ^(1, 5, 6, 15)

Tratamiento sintomático:

- El uso de mucolíticos.
- Incrementar ingesta de líquidos.
- Mantener la alimentación habitual.
- No suspender la lactancia del seno materno.
- En los casos más severos aplicar la asistencia respiratoria.
- El uso de broncodilatadores es aún controvertido, aunque puede funcionar en niños mayores de dos años y/o en caso de dificultad para respirar.
- Los corticoesteroides son comúnmente utilizados para el control del proceso inflamatorio. ^(1, 6, 15)



Tratamiento antiviral:

- La **ribavirina** (análogo de base) que inhibe la replicación viral, se administra en forma de aerosol por 12 a 18 horas durante 3 a 7 días. Puede aplicarse de forma alternativa en altas dosis por dos horas tres veces al día. De acuerdo con la Sociedad Americana de Pediatría, el uso de este fármaco sólo debe aplicarse en niños con enfermedad congénita cardíaca, enfermedad crónica pulmonar o en infección respiratoria severa. El tratamiento debe administrarse inmediatamente después del diagnóstico positivo para RSV. ^{=(1, 5, 6, 15)}
- El uso de anticuerpos neutralizantes anti-RSV (RSV-IVIG) como terapia alternativa para grupos de alto riesgo. La aplicación de RSV-IVIG en esta población es por 4 ó 5 meses durante la temporada asociada a infecciones por RSV. La administración de estos anticuerpos reduce la frecuencia y duración de hospitalización hasta en un 55%, y disminuye el número de días en terapia intensiva hasta en un 97%. Aunque no hay evidencias de reducción en la mortalidad. ^{=(1, 5, 6, 15)}
- **Synagis** (MEDI-4930 o Palivizumab), es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la proteína F. La eficiencia de neutralización es de 50 a 100 veces mayor que RSV-IVIG. Esta estrategia de terapia pasiva esta siendo utilizada en la inmunoprofilaxis de niños prematuros, y niños con enfermedad crónica pulmonar (Véase  anim. R-III.7). ^{=(1, 5, 6, 15)}

Vacuna de RSV inactivada con formalina (1966). Esta vacuna no cumplió con las expectativas de conferir protección a la población susceptible, por el contrario la aplicación de esta vacuna ocasionó cuadros más severos cuando los niños inmunizados se enfrentaron a una segunda reinfección por RSV. La vacuna inactivada no indujo anticuerpos neutralizantes eficientes ni linfocitos T CD8+, pero estimuló la producción de linfocitos T CD4+. ^{=(1, 5, 6, 15)}

Ante los resultados obtenidos con la vacuna inactivada, se propuso la producción de una vacuna atenuada. En 1966 aparece el primer candidato de vacuna atenuada de RSV. ^{=(1, 5, 6, 15)}

Esta cepa vacunal RSV cp52 resultó segura e inmunogénica en adultos y en niños mayores de cuatro años, pero insuficientemente atenuada para niños seronegativos. ^{=(1, 5, 6, 15)}

Otro candidato para vacuna es la cepa RSV 248/404. Esta vacuna es segura e inmunogénica para niños seronegativos menores de un año y confiere protección contra un segundo reto, aplicada seis meses después. Dentro de los efectos colaterales sólo causa un resfriado ligero. ^{=(1, 5, 6, 15)}

Las vacunas de subunidades utilizan principalmente a las proteínas F y G, esto debido a su alta inmunogenicidad. Este tipo de vacuna no induce respuesta de células CD8+. Puede utilizarse en niños seropositivos (primo-infección) y en adultos mayores. Además es importante en la inmunización materna. ^{=(1, 5, 6, 15)}



IV. Adenovirus

1. Antecedentes Históricos

Los Adenovirus (Ad) se aislaron por primera vez en 1953 en un cultivo de células adenoides humanas. Es un agente transmisible que mata a las células epiteliales. En 1956 fue llamado adenovirus, así se dio el reconocimiento de agentes causantes del síndrome de enfermedad respiratorias y fue descrito clínicamente en 1920 como síndrome de queratoconjuntivitis epidémica (inflamación de las conjuntivas y córneas). También fue asociado con la cistitis hemorrágica (inflamación de la vía urinaria) y diarrea infantil. ⁼⁽¹⁾

En 1962 Trentin demostró que el Ad 12 causa tumores en roedores, siendo la primera descripción patogénica en la que un virus humano era capaz de causar tumores malignos en animales. Más tarde por un gran número de investigaciones se conoció que el producto de los genes tempranos del adenovirus interfieren con productos de células normales llamados antioncogenes, inhabilitando su función normal para inhibir el crecimiento, con la consiguiente proliferación celular y tumorigénesis, existen alrededor de 56 a 60 serotipos. ⁼⁽¹⁾

2. Descripción

^{=(1, 2)}

- ◆ Familia: Adenoviridae
- ◆ Género: Mastadenovirus
- ◆ Sin envoltura
- ◆ Virión: 70-90 nm de diámetro
- ◆ Cápside icosaédrica
- ◆ DNA doble cadena 36 – 38 Kpb
- ◆ Secuencias terminales invertidas
- ◆ 1 proteína en el extremo 5'
- ◆ Genoma long. 358000 – 362000 nucleotidos
- ◆ Codifican 30 proteínas (Tabla. R.4)

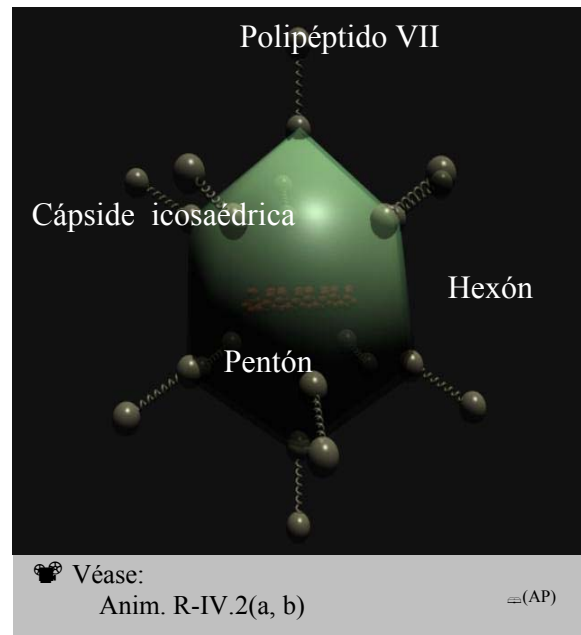




Tabla. R-4

Proteína	Función
E1A	<ul style="list-style-type: none"> •Activa transcripción genética viral •Unión al supresor de crecimiento celular: RB105 estimula transformación •Altera crecimiento celular •Inhibe la activación de los elementos de respuesta del interferón
E1B	<ul style="list-style-type: none"> •Unión al supresor de crecimiento celular: p53 estimula la transformación •Bloquea la apoptosis •Activa algunos promotores
E2	<ul style="list-style-type: none"> •Proteína terminal en el DNA •DNA polimerasa
E3	<ul style="list-style-type: none"> •Tipo y cepa del virus de influenza o especificidad de los anticuerpos
E4	<ul style="list-style-type: none"> •Identificación de tipo y cepa del virus influenza
AV RNA	<ul style="list-style-type: none"> •Inhibe respuesta del interferón
Cápside	<ul style="list-style-type: none"> •II Proteína del hexón, contiene el antígeno de la familia y Ag del serotipo •III proteína base del pentón, toxico para las células de cultivos tisulares •IV Fibra, responsable de la adherencia y hemaglutinación, contiene Ag del serotipo •VI, VIII Proteínas asociadas al hexón •IX, IIIa Proteínas asociadas al pentón
Núcleo	<ul style="list-style-type: none"> •V Proteína nuclear 1: Proteína de unión al DNA •VII Proteína nuclear 2: Proteína de unión al DNA

3. Patogénesis

Los Adenovirus se diseminan en la comunidad por vía aérea en aerosoles o vía fecal-oral, los dedos transmiten el virus a los ojos, por contacto con manos contaminadas. Este virus se replica en la faringe, en las conjuntivas y en el intestino delgado; después pasan a los ganglios linfáticos cervicales, preauriculares y mesentéricos. El período de incubación es corto (horas a 7 días), se produce viremia y se diseminan a todo el organismo invadiendo órganos viscerales, infectan mucosas y córnea. El proceso de replicación viral se caracteriza por la supresión de la expresión del genoma celular y por la abundante síntesis de proteínas virales estructurales en forma de cuerpos de inclusión intranuclear, que determina finalmente la lisis de la célula hospedadora. La proteína III o pentón se asocia a una actividad tóxica que puede ser ejercida a distancia del sitio de la infección (anim. R-IV.3a). ^(1,2)



Algunos serotipos son capaces de establecer infecciones persistentes, permaneciendo latentes (fig. R-IV.3), en ciertos tejidos como el adenoideo ó renal, con capacidad de reactivación (anim. R-IV.3b). ^{=(1,2)}

Por otra parte, en modelos animales se ha comprobado el potencial oncogénico de algunos serotipos de Adenovirus. ^{=(1,2)}

La infección por adenovirus induce la

producción de anticuerpos séricos de distinto tipo; neutralizantes, inhibidores de la hemaglutinación y fijadores de complemento. Estos aparecen en la sangre 7 días después de la aparición de los primeros síntomas y alcanzan sus niveles más altos después de 2-3 semanas. Además, es posible detectar anticuerpos del tipo IgA e IgG en las secreciones nasales. Rara vez se produce reinfección por el mismo tipo de adenovirus, ya que la infección produce inmunidad tipo-específica. Los adenovirus entéricos ingresan directamente al tubo digestivo y se localizan a nivel de intestino delgado, donde producen alteraciones en la pared, que se traduce en un cuadro diarreico. ^{=(1,2)}

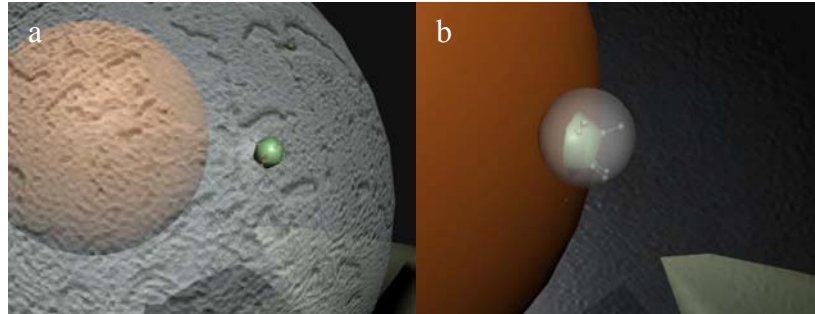


Fig. R-IV.3. Unión de adenovirus a su célula diana (a), algunos serotipos de adenovirus son capaces de permanecer latentes (b).

^{=(AP)}

4. Cuadro clínico

Existen diversos síndromes clínicos diferentes asociados a una infección por adenovirus y a sus diferentes serotipos. ^{=(1, 4, 9)}

✓ **Faringitis febril aguda y fiebre faringoconjuntival:** El adenovirus provoca faringitis que, a menudo, se acompaña de conjuntivitis (ojos rojos) fig. R-IV.4a (fiebre laringoconjuntival). En los niños pequeños aparece solamente faringitis, específicamente en los menores de 3 años y puede aparecer una infección estreptocócica. Los pacientes afectados tienen síntomas leves de tipo gripal, incluida congestión nasal, tos, secreción nasal, malestar, fiebre, escalofríos, mialgia y cefalea, que pueden durar de 3 a 5 días. ^{=(1, 4, 9)}

La fiebre faringoconjuntival aparece con mayor frecuencia en brotes que afectan a niños de más edad. ^{=(1, 4, 9)}

✓ **Afección aguda de las vías respiratorias:** La afección aguda de la vía respiratoria es un síndrome consistente en fiebre, tos, faringitis y adenitis cervical. ^{=(1, 4, 9)}



Fig. R-IV.4. Conjuntivitis causada por adenovirus (arriba). Infección Streptocócica (abajo).

^{=(10, 12)}



✓ **Otras enfermedades de las vías respiratorias:** Los adenovirus provocan síntomas similares al resfriado, laringitis, laringotraqueítis y bronquiolitis. También pueden provocar una enfermedad similar a la tosferina en niños y adultos, caracterizada por un curso clínico prolongado y neumonía viral verdadera. ^{=(1, 4, 9)}

✓ **Conjuntivitis y queratoconjuntivitis epidémica:** Los adenovirus provocan una conjuntivitis folicular en la que la mucosa de la conjuntiva palpebral tiene un aspecto granular o nodular y ambas conjuntivas (palpebral y bulbar) se inflaman. Esta conjuntivitis puede aparecer esporádicamente o en brotes que se pueden atribuir a una fuente común. ^{=(1, 4, 9)}

✓ **Gastroenteritis y diarrea:** El adenovirus es la causa principal de la gastroenteritis viral aguda, el 15% de los casos de gastroenteritis en pacientes hospitalizados están provocados por este virus. Los serotipos 40, 41 y 42 del adenovirus se han agrupados como entéricos (grupo F) y parecen ser los responsables de episodios de diarrea en lactantes. Estos adenovirus entéricos no se multiplican en los mismos cultivos celulares que otros adenovirus y raramente provocan fiebre o síntomas de la vía respiratoria. ^{=(1, 4, 9)}

✓ **Otras manifestaciones:** El adenovirus también se ha asociado a una enfermedad similar a la tos ferina, invaginación en niños pequeños, cistitis hemorrágica aguda con disuria y hematuria en adultos jóvenes, trastornos musculoesqueléticos e infecciones genitales y cutáneas. ^{=(1, 4, 9)}

5. Epidemiología

Las infecciones por adenovirus se presentan durante todo el año, sin una estacionalidad definida. Los viriones del adenovirus resisten la desecación, los detergentes, las secreciones de la vía gastrointestinal (ácido, proteasa y bilis) e incluso un tratamiento leve con cloro, por eso puede difundirse por la vía fecal-oral, con los dedos, con fómites (incluidas toallas e instrumental médico), y en piscinas inadecuadamente cloradas. ^{=(1, 6, 9)}

Estos virus se han aislado de prácticamente todos los órganos del ser humano. ^{=(1, 6, 9)}

En Latinoamérica se ha descrito que los adenovirus causan el 5-25% de las IRA bajas virales en menores de dos años que requieren hospitalización. A diferencia de otras IRA, la causada por adenovirus puede evolucionar con compromiso multisistémico con mayor frecuencia que otros virus respiratorios y producir daño pulmonar crónico (Fig. R-IV.5), como hiperreactividad bronquial, síndrome de pulmón hiperlúcido, bronquiectasias y fibrosis pulmonar. También puede originar brotes intrahospitalarios, con alta letalidad. ^{=(1, 6, 9)}

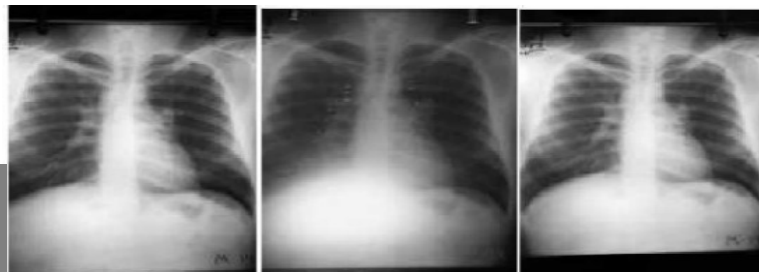


Fig. R-IV.5 Daño pulmonar crónico. ⁼⁽⁸⁾



6. Diagnóstico

El diagnóstico de adenovirus se realiza habitualmente aislando el virus en cultivos celulares o detectando componentes del virus, como antígenos o ácidos nucleicos, los cuales pueden ser observados por microscopía electrónica. ^{=(1, 3, 4, 5)}

El estudio de la respuesta inmunitaria mediante detección de anticuerpos (ELISA, IF, FC) es de excepción. ^{=(1, 3, 4, 5)}

Los adenovirus pueden ser aislados de muestras nasofaríngea, ocular, orina y líquido cefalorraquídeo. La detección rápida de antígenos virales, tanto en muestras de pacientes como en cultivos celulares, se realiza con técnicas de inmunodiagnóstico, como IF o ELISA, utilizando anticuerpos mono o policlonales anti-hexón. ^{=(1, 3, 4, 5)}

La detección del ácido nucleico viral mediante PCR es más sensible que los métodos anteriores. El genotipo se puede obtener digiriendo el ácido nucleico viral con endonucleasas y analizando el patrón de migración de los fragmentos resultantes (RFLP). ^{=(1, 3, 4, 5)}

7. Profilaxis y tratamiento

No se ha demostrado la efectividad de un antiviral específico contra la infección por adenovirus, no existe tratamiento conocido para una infección por adenovirus. Se ha utilizado una vacuna de virus activado, en cápsulas entéricas que evitan el contacto con el epitelio respiratorio, para los serotipos 4 y 7, en el personal militar, pero no se han utilizado en la población civil. ^{=(1, 16)}

Es improbable que se difunda la vacuna de adenovirus activado porque los miembros de algunas especies de la familia de los adenovirus son oncogénicos. Sin embargo, quizá en el futuro se podrán producir y aplicar subunidades vacunales obtenidas mediante ingeniería genética. La biología molecular está aprovechando la capacidad de los adenovirus de poder expresar proteínas, sin replicarse ni dar origen a una progenie infectiva, si se suprime o reemplaza por otro gen la región E3 del genoma; constituye una estrategia de uso como vector viral para inducir producción de otras proteínas. La infección por adenovirus tiene sólo tratamiento sintomático. ^{=(1, 16)}



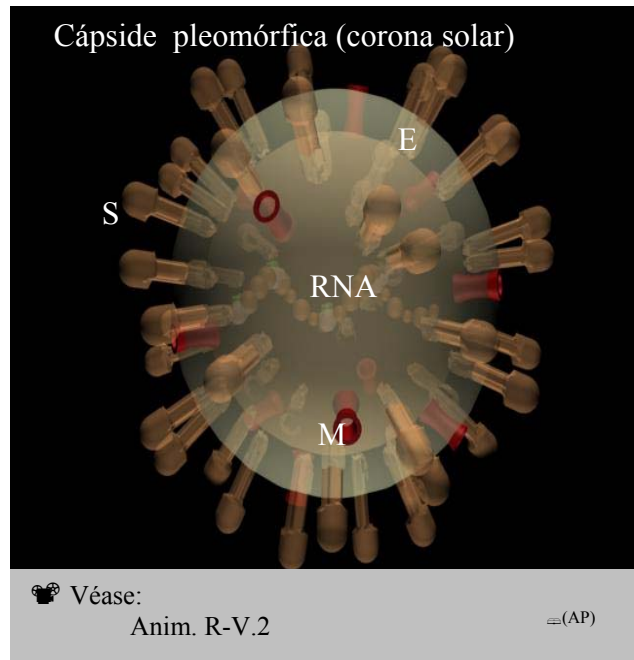
1. Antecedentes Históricos

Los coronavirus reciben el nombre del aspecto que presentan sus viriones cuando se observan al microscopio electrónico, parecido a una corona solar. Los coronavirus son la segunda causa mas frecuente del resfriado común. ⁽¹⁾

2. Descripción

^(1, 2)

- Familia: Coronaviridae
- Género: Coronavirus
- Cápside: pleomórfica
- 80 – 160 nm de diámetro
- Bicapa lipídica
- Proyecciones superficiales (Corona solar)
- Longitud 20 nm
- Altura 5 – 11 nm
- Serotipos conocidos
 - 299E
 - OC43
- RNA cadena simple no segmentada (+)
- E2 glucoproteína peplomérica
- H1 glucoproteína proteica
- N núcleo proteína
- E1 glucoproteína de matriz
- L polimerasa (cel infectada)



3. Patogénesis

Los coronavirus infectan las vías aéreas superiores, se replican en las células de estas localización, producen un cuadro clínico de tipo catarral, se diseminan por secreciones de las vías aéreas de personas a personas, se considera la segunda causa en frecuencia del catarro común (anim. R-V.3). ⁽¹⁾



Se comprobó que los coronavirus inoculados en la vía respiratoria de voluntarios humanos infectaban las células epiteliales, la infección permanece localizada en la vía respiratoria superior porque la temperatura idónea de crecimiento del virus es de 33° a 35°.
(fig. R-V.3) ⁼⁽¹⁾

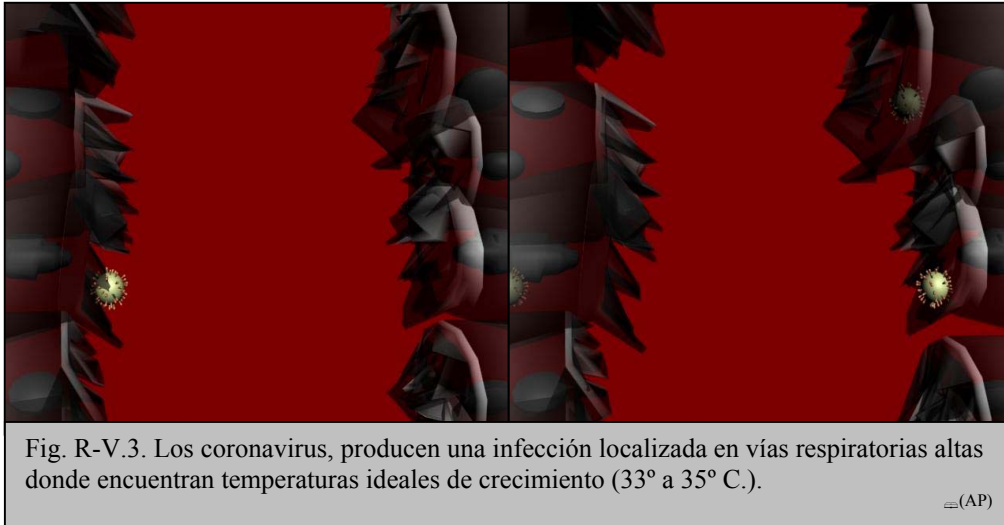


Fig. R-V.3. Los coronavirus, producen una infección localizada en vías respiratorias altas donde encuentran temperaturas ideales de crecimiento (33° a 35° C.).

^{=(AP)}

Lo más probable es que el virus se transmita por las gotas respiratorias y en gotas más grandes. La infección por los coronavirus provocan un cuadro similar a los resfriados provocados por el rinovirus, las vías respiratorias inferiores rara vez son afectadas, aunque ocasionalmente se ha observado neumonía en el recién nacido, adultos mayores, pacientes inmunodeprimidos y en reclutas. Si bien su período de incubación es de 2 a 5 días, y por lo general los síntomas desaparecen a la semana, la infección puede exacerbar una enfermedad pulmonar crónica preexistente, como el asma o la bronquitis y en raras ocasiones puede provocar neumonía. Provoca infecciones sobre todo en lactantes y niños. ⁼⁽¹⁾

La enfermedad del coronavirus aparece o bien esporádicamente o en brotes, en invierno y primavera. Habitualmente en un brote predomina una cepa. En la edad adulta es habitual la presencia de anticuerpos frente a los coronavirus, aunque se suelen producir reinfecciones a pesar de la existencia de los anticuerpos. ⁼⁽¹⁾

También se han observado partículas de tipo coronavirus en imágenes de microscopio electrónico de muestras de heces obtenidas de adultos y niños con diarrea y gastroenteritis y en lactantes con enterocolitis neonatal necrotizante. ⁼⁽¹⁾

4. Cuadro clínico

La infección por coronavirus ocasiona al hombre un cuadro característico por una muy abundante descarga nasal, más intensa que otros virus localizados en vías aéreas superiores y por eso se le ha llamado resfriado líquido. Por la secreción por la nariz tan abundante que secreta el individuo, con la presencia de estornudos y una obstrucción o congestión nasal importante. ^{=(1, 4, 6, 11, 16)}



5. Epidemiología

Los coronavirus son cosmopolitas, siendo más frecuentes en invierno y primavera. Pueden llegar a constituir el 35% del total de las infecciones respiratorias altas en épocas de frío, la reinfección es común y puede ocurrir a cualquier edad, aunque es más frecuente en los niños. ^{=(1, 6, 11)}

Los resultados de estudios serológicos demuestran que los coronavirus provocan aproximadamente del 10 al 15 % de las infecciones de las vías respiratorias superiores y las neumonías de los humanos. ^{=(1, 6, 11)}

6. Diagnóstico

Anteriormente no se realizaban análisis de laboratorio para diagnosticar las infecciones por coronavirus. ^{=(1, 6)}

El diagnóstico es clínico con el reconocimiento del proceso catarral común y corriente. ^{=(1, 6, 11, 16)}

Actualmente se aplican métodos de detección de antígenos por inmunofluorescencia, ensayo inmunoabsorbente (ELISA) y PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa), para estudiar los sueros de las fases agudas y convalecientes. ^{=(1, 6, 11, 16)}

El aislamiento es muy difícil en cultivos celulares y se realiza en cultivos de células embrionarias, en las últimas décadas se han logrado adaptar su crecimiento en algunas líneas celulares, a partir de las secreciones respiratorias. El diagnóstico serológico más utilizado hasta el momento es por fijación del complemento y ELISA en sueros pareados. ^{=(1, 6, 11, 16)}

También se ha utilizado la microscopía electrónica para detectar partículas similares a los Coronavirus en muestras de heces. ^{=(1, 6, 11, 16)}

7. Profilaxis y tratamiento

Dado que no se cuenta con antivirales específicos, el manejo es fundamentalmente reposo,

líquidos orales abundantes y solamente que el cuadro sea muy intenso se debe de pensar en la posibilidad de utilizar antihistamínicos para disminuir la sintomatología; no deben de usarse descongestivos nasales ni antibióticos, puesto que es de un cuadro de autolimitación entre 2 y 5 días. ^{=(1, 6, 9)}

No existen vacunas ni tratamientos antivirales específicos. ^{=(1, 6, 9)}



Bibliografía y direcciones electrónicas.

Parte 1:

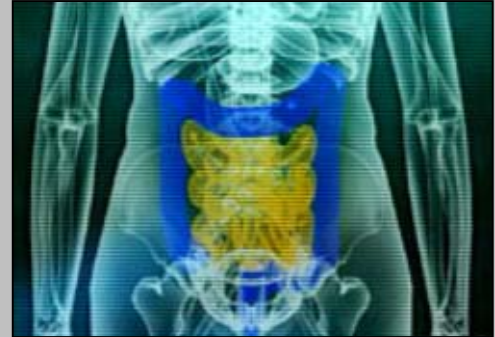
Virus causantes de infecciones respiratorias.

1. PATRICK R. MURRAY. **Microbiología médica** 4ª edición editorial Elsevier. Madrid 2002.
 2. RAÚL ROMERO CABELLO. **Microbiología y parasitología humana** 2ª edición editorial panamericana. Bogota. 2000.
 3. DAMIÁN DORFMAN. **Introducción a la microbiología médica**. Editorial Akadia, Buenos Aires Argentina. 2004.
 4. CEDRIC MIMS. **Microbiología médica**. 2ª ed. Harcourt, Madrid. 2000
 5. CHARLES H CUNNINGHAM. **Virología práctica** 6ª ed. Acribia, Zaragoza España. 1998
 6. ALFRED S EVANS. **Viral infections of human epidemiology and control**. 3ª ed. Plenum medical book company N.Y. 1996
 7. <http://www.facmed.unam.mx/deptos/salud/periodico/influenza/index.html>
 8. http://www.med.uchile.cl/apuntes/archivos/2004/medicina/infeccion_viral_aguda_virus_respiratorios.pdf
 9. <http://xpedio02.childrenshc.org/stellent/groups/public/@Manuals/@PFS/@CondI1/documents/PolicyReferenceProcedure/018671.pdf>
 10. <http://www.minsa.gob.ni/vigepi/html/buletin/2003/semana44/editorial44.pdf>
 11. <http://www.cdc.gov/spanish/enfermedades.htm>
 12. <http://images.google.com.mx/imgres?imgurl=http://www.thepharmamarketing.com/imgposter/CH5076.jpg&imgrefurl=http://www.thepharmamarketing.com/posters%3Fcategoria%3D14&h=400&w=317&sz=65&hl=es&start=92&tbnid=J8Ey3fLx6YPCM:&tbnh=124&tbnw=98&prev=/images%3Fq%3Finfluenza%26start%3D80%26ndsp%3D20%26svnum%3D10%26hl%3Des%26lr%3D%26sa%3DN>
 13. <http://jvi.asm.org/cgi/reprint/78/17/8951?maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=&titleabstract=influenza+&searchid=1&FIRSTINDEX=0&fdate=&resourcetype=HWCIT>
 14. <http://babelfish.altavista.com/babelfish/trurl/pagecontent?lp=en es&trurl=http%3a%2f%2fen.wikipedia.org%2fwiki%2fPicornaviridae>
 15. <http://www.facmed.unam.mx/deptos/salud/periodico/rsv/index.html>
 16. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001564.htm#top>
- AP. Autoria propia.
Kena Rodríguez Martín
Fernando Núñez Marrufo



Parte 2:

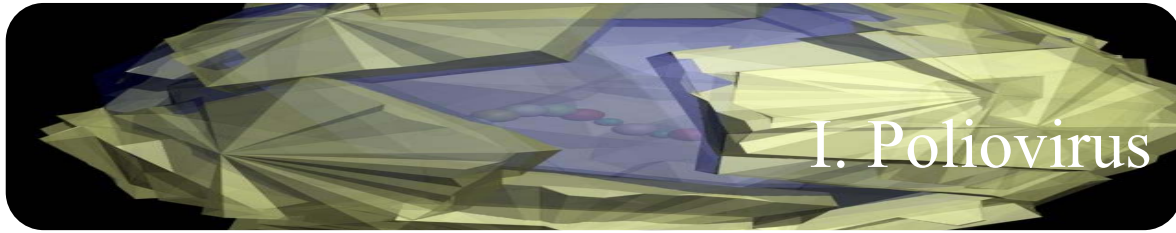
Virus causantes de infecciones entéricas.



Temas:

- I. Poliovirus.
- II. Virus Cocksackie.
- III. Virus Echo.
- IV. Rotavirus.
- V. Agente Norwalk.

Bibliografía y direcciones electrónicas.



1. Antecedentes Históricos

Del griego *polios* (gris). Es una enfermedad que también se llama parálisis infantil. La produce un virus, el poliovirus.

Se llama infantil porque los que contraen la enfermedad son especialmente los niños entre 5 y 10 años. Es una enfermedad muy infecciosa, pero se previene con la vacunación. La enfermedad afecta a sistema nervioso central. En su forma aguda causa inflamación en las neuronas motoras de la columna vertebral y del cerebro y lleva a la parálisis, atrofia muscular y muy a menudo deformidad. En el peor de los casos puede causar parálisis permanente. El poliovirus se desarrolla en las zonas templadas con más facilidad. La enfermedad fue descrita por primera vez por el alemán Jacob Heine en 1840. Poliovirus es un nombre genérico que se aplica a tres tipos de virus: Brunhil de (tipo I), Lansing (tipo II), y Leon (tipo III). Las personas inmunizadas para uno de los virus no están protegidas para los otros. ^{=(1, 13)}

La poliomielitis empezó a controlarse en 1949 cuando el bacteriólogo John Franklin Enders logró hacer crecer los virus en laboratorio dentro de tejidos. Basándose en esa técnica el epidemiólogo Jonas Edward Salk desarrolló una vacuna para los tres tipos de poliomielitis conocidos. Tras las pruebas clínicas pertinentes que demostraron que era segura, en 1954 se empezó la inoculación. La vacuna Salk, como se la conoce, es inyectable. ^{=(1, 13)}

En 1964 se autorizó otra vacuna que había sido desarrollada por Albert Bruce Sabin. Se la llamó trivalente porque atacaba a los tres tipos de virus mencionados. A diferencia de la vacuna de Salk ésta se administraba por vía oral, por lo que muy rápidamente la Sabin sustituyó a la Salk. En muy poco tiempo hubo campañas masivas de vacunación y como consecuencia de todo ello, el 21 de junio de 2002, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha declarado a la Región Europea libre del virus de la polio. Esta región está formada por 51 países y 850 millones de habitantes. El último caso, en esta región, se dio en Turquía en noviembre de 1998. La Organización Mundial de la Salud declara que una zona está libre de una enfermedad cuando transcurren tres años sin que se dé ningún caso. ^{=(1, 13)}

En 1994, la OMS consideró a la Región de las Américas (36 países) libre de polio, en el año 2000 lo hizo con la Región del Pacífico (37 países, incluyendo China). En 2002 se declaró a la Región Europea. La OMS empezó su campaña para erradicar la poliomielitis en 1988. En esa época seguía siendo endémica en todo el mundo, y de hecho aquel año hubo 350.000 infectados. Durante 2005, sólo unas 1.880 personas en todo el mundo contrajeron la enfermedad. A comienzos de 2006, y luego de haber sido erradicada de Egipto, la OMS ha declarado que sólo quedan cuatro países en el mundo en que la enfermedad sigue siendo endémica. Estos son Nigeria, India, Pakistán y Afganistán. ^{=(1, 13)}



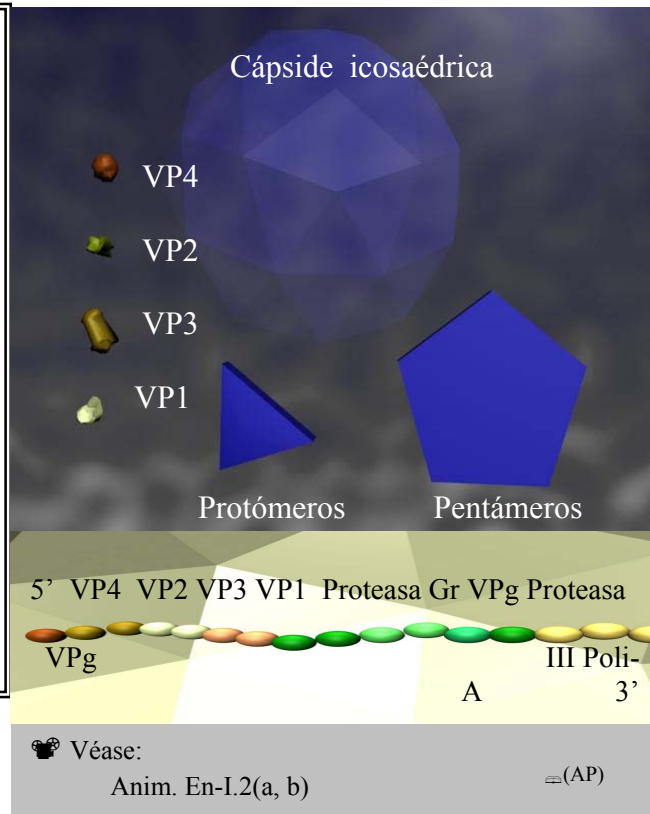
La OMS, UNICEF, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos (CDC) y el Rotary International club han anunciado que redoblarán los esfuerzos en aquellos países, con lo cual estiman que en dos años más no se producirán nuevos casos de la enfermedad. Luego habrá que esperar 3 años más para que la poliomielitis sea declarada oficialmente como erradicada. ^(1, 13)

Si se consigue será la segunda enfermedad eliminada de la faz de la Tierra. La primera fue la viruela. ^(1, 13)

2. Descripción

^(1, 2, 3, 6)

- ◆ Familia: Picornaviridae
- ◆ Género: Enterovirus
- ◆ Especie: Poliovirus
- ◆ Virus desnudos
- ◆ 30 nm de diámetro
- ◆ Icosaédricos,
- ◆ 12 vértices pentaméricos
- ◆ Cinco unidades protoméricas de proteínas
- ◆ RNA (+) de una sola cadena.
- ◆ VP4
- ◆ VP2
- ◆ VP3
- ◆ VP1
- ◆ Proteasa
- ◆ Gr
- ◆ VPg
- ◆ Polimerasa



3. Patogénesis

El virus de la polio se adquiere por la ingestión de alimentos contaminados con fragmentos de excremento de enfermos o portadores del virus. También se puede contagiar por el contacto con gotas de saliva de enfermos y portadores, invade primeramente el tejido linfóide de la faringe, presentando ahí su primer replicación, de este sitio el virus sigue dos caminos, algunos virus que quedan en la superficie de la faringe son deglutidos y pasan directamente a la parte baja del tubo digestivo y los otros, del tejido linfóide, se van a circulación produciendo la primer viremia, en el tubo digestivo invaden la pared intestinal a nivel de la Placas de Peyer. ^(1, 2, 11)



En los ganglios se replican nuevamente los virus produciendo la segunda viremia, y el resultado es que los virus se diseminan en todo el organismo. Como tiene preferencia por el tejido del sistema nervioso central, entonces se localizan en este tejido produciendo necrosis de las neuronas, con un fenómeno anatomopatológico de cromatólisis, acompañado de un proceso inflamatorio importante; todo esto se puede presentar prácticamente en todo el sistema nervioso central, pero hay una preferencia por localizarse en las astas anteriores de la médula espinal y en ganglios, siendo su receptor primario CD155 que pertenece a la familia de las inmunoglobulinas (fig. En-I.3). ^{=(1, 2, 11)}

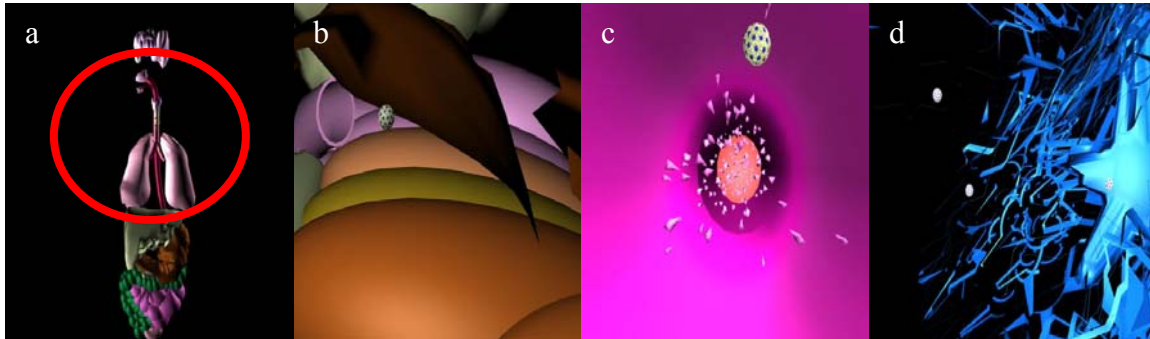


Fig. En-I.3. Infección del poliovirus a través de ingesta alimentos contaminados con heces (a). Invasión de las paredes intestinales a nivel de placas de peyer (b). Diseminación a todo el organismo por circulación con preferencia al SNC (c). Infección a neuronas, produciendo lisis neuronal (d).

anim. En-I.3(a, b)

=(AP)

4. Cuadro clínico

Se clasifican en enfermedad menor y mayor, esta última se clasifica en; poliomiелitis parálitica y parálitica y una forma muy dramática que es la poliomiелitis bulbar. La poliomiелitis menor se caracteriza por un periodo de incubación de 3 a 5 días y con datos inespecíficos como fiebre mínima, anorexia, malestar en general y lo más característico que es una odinofagia; analizando estos datos clínicos más la patogénia de que el virus se está replicando en el tejido linfoide de la faringe, lo que tenemos aquí es un cuadro faríngeo la odinofagia es por un proceso inflamatorio pasando esto inadvertido, el periodo de este cuadro es de 24 a 72 horas de duración y de 2 a 3 días después de éste puede iniciarse el cuadro mayor. ^{=(1, 7, 8, 10, 11, 13, 16)}

En la forma no parálitica cuyo periodo de incubación es de 7 a 14 días tenemos un malestar inespecífico, fiebre, cefalea, dolor muscular, parestesias e hiperestésias, anorexia, náuseas, vómito, constipación o diarrea, lo cual habla que ya hay daño en la pared intestinal alterando su función. ^{=(1, 7, 8, 10, 11, 13, 16)}

Como la diseminación ha llegado a sistema nervioso central, hay rigidez de nuca y de espalda, y parálisis con reflejos conservados; esto es por que no es parálitica permanente a diferencia de la forma parálitica. ^{=(1, 7, 8, 10, 11, 13, 16)}



Fig. En-I.4a. Paciente con poliomiелitis bulbar ⁼⁽⁸⁾



De aquí la recuperación que se presenta entre 3 a 10 días, que es una recuperación ad integrum; en la biometría hemática hay una discreta leucocitosis. Se estima que solo el 1% de los casos de poliomiелitis hacen forma paralítica, esta presenta un cuadro igual al anterior, con la diferencia de que además de éstos se presentan ansiedad, excitabilidad, rubicundez, fiebre, mialgias intensas y 2 o 4 días después se abaten los reflejos y se presenta la parálisis, a la exploración física, hay dolor a la palpación de la masa muscular, parálisis asimétrica, sobre todo en miembros inferiores, flacidez o atonía, hiporreflexia o arreflexia, con la sensibilidad conservada sin ninguna alteración; en orden de frecuencia los más dañados son los miembros inferiores, los músculos intercostales, bulbo y los pares craneales III, VII, IX, X y XI. La poliomiелitis bulbar se caracteriza por afecciones de los nervios craneales, mencionados acompañado de signo encefálicos, con parálisis del velo del paladar, junto con faringe y cuerdas bucales; al hablar se presenta una voz nasal por la faringitis de estos sitios, hay un acúmulo de secreciones en faringe con dificultad para la deglución. ^{=(1, 7, 8, 10, 11, 13, 16)}

Complicaciones.

Insuficiencia respiratoria, hipertensión arterial, arritmias cardiacas, vejiga paralítica, choque y paro respiratorio. ^{=(1, 7, 8, 10, 11, 13, 16)}

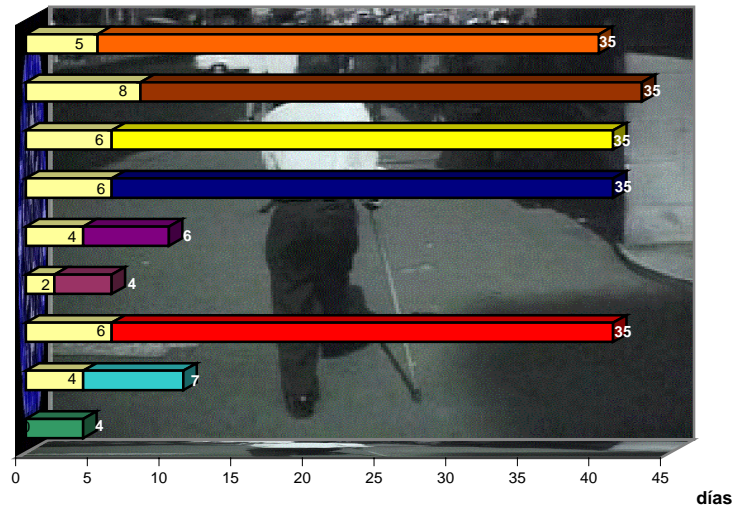


Gráfico. En.1. Curso evolutivo de la poliomiелitis. ⁼⁽¹⁾



5. Epidemiología

La poliomielitis es un padecimiento a nivel mundial (fig. En-I.5) de los menores de 5 años de edad, siendo el riesgo mayor los 2 primeros años de la vida en quienes se presentan en 75%, cuando se adquiere la poliomielitis no siempre nos da el cuadro tradicional conocido de la parálisis en el niño, solo un pequeño porcentaje son los que llegan a desarrollar esta forma tan dramática con afección de las astas anteriores de la médula, pero en un gran porcentaje al aparato inmunológico y las condiciones del hospedador no permiten que llegue a este nivel de daño; por esa razón las campañas de vacunación dicen que todo menor de 5 años de edad debe vacunarse. ^(1, 5, 8, 10, 13)

La vigilancia epidemiológica es una prioridad en salud pública que permite conocer con oportunidad los casos sospechosos para intervenir, y con ese fin se dispone de una organización y recursos para realizarla. Existe un compromiso institucional y social en el que se apoya la vigilancia epidemiológica, vinculada a una iniciativa mundial para la erradicación de la poliomielitis. ^(1, 5, 8, 10, 13)

Antes de que se aplicara la vacuna Sabin (1962), el promedio anual de casos era de más de mil 100, mientras que entre 1986 y 1990 se registraron 40 casos anuales. Esta disminución se

logró gracias a la puesta en marcha de los Días Nacionales de Vacunación Antipoliomielítica. Desde 1991 no se reportan casos. ^(1, 5, 8, 10, 13)

Para efectos de la vigilancia epidemiológica, se debe sospechar de polio en todo menor de 15 años que presente parálisis o paresia aguda (disminución de la fuerza y tono muscular del miembro afectado). Estos síntomas son un detonador de la vigilancia epidemiológica que obliga a darles estudio, seguimiento y control a los casos. ^(1, 5, 8, 10, 13)

Ante la presencia de un caso, se realiza un estudio clínico y se notifica inmediatamente a la unidad de salud más cercana. Después, se efectúa el estudio epidemiológico que incluye una investigación del enfermo, su familia y la comunidad. Así, se toman muestras de heces fecales al enfermo y cinco personas que convivan en el mismo ambiente, y se realizan estudios de laboratorio. Posteriormente, se procede a evaluar las coberturas de vacunación en la comunidad e inmediatamente se aplican acciones de vacunación en población riesgo. Para confirmar o descartar la enfermedad se hace un seguimiento de todos los casos durante un mínimo de diez semanas. ^(1, 5, 8, 10, 13)

Ante la presencia de un caso sospechoso, se vacuna a los niños menores de 5 años, independientemente de sus antecedentes de vacunación. Esta se hace casa por casa, y en localidades de menos de 10 mil habitantes se vacuna a todos los menores de cinco años.

Durante 1998 la SSA logró una cobertura de vacunación del 98.7 % del territorio nacional, lo cual implica coordinar a un ejército de vacunadores. México es un centro de referencia internacional en las Américas para el diagnóstico de poliomielitis. ^(1, 5, 8, 10, 13)

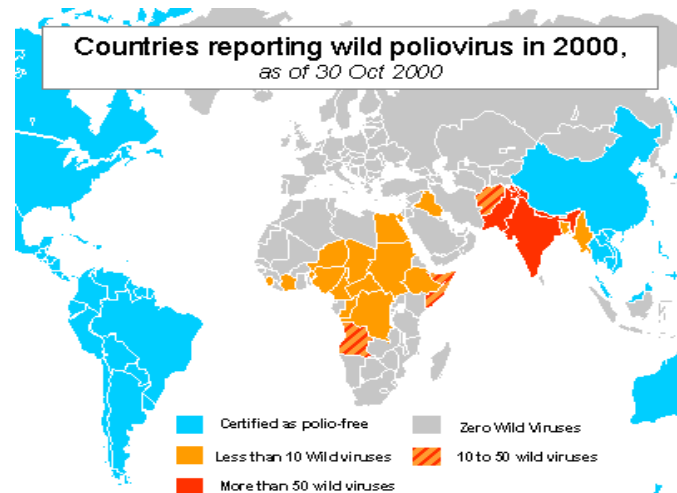


Fig. En-I.5. Distribución de poliovirus

⁽¹¹⁾



A fin de garantizar la calidad de los estudios de laboratorio, cuenta con apoyo, asesoría y control de calidad por parte de diversos organismos internacionales. ^{=(1, 5, 8, 10, 13)}

El último caso de poliomiелitis en México, se registró en Tomatlán, Jalisco, en octubre de 1990. Cinco años más tarde, la Organización Panamericana de la Salud entregó a México el certificado que avala que la poliomiелitis fue erradicada del territorio nacional. ^{=(1, 5, 8, 10, 13)}

6. Diagnóstico

Los poliovirus se pueden aislar de la faringe del paciente durante los primeros días de la enfermedad, y de las heces hasta durante 30 días, pero sólo raramente del LCR. El virus crece bien en cultivo celular de riñón, de mono. El tipo específico de enterovirus puede determinarse utilizando pruebas específicas de antígeno y anticuerpo:

- Neutralización.
- Inmunofluorescencia.
- ELISA.
- RT-PCR (útil para serotipos). ^{=(1, 10)}

Para confirmar una infección por poliovirus se recurre a la serología, mediante la detección de la inmunoglobulina IgM específica o un incremento del título de anticuerpos del cuádruple entre el momento de la enfermedad aguda y el período de convalecencia. ^{=(1, 10)}

El líquido cefalorraquídeo (LCR) de una meningitis aséptica provocada por poliovirus o un enterovirus revela una pleocitosis o pleocitosis predominantemente linfocítica (presencia de 100 a 1000 células/ μL , en su mayoría mononucleares). En contraste con la meningitis bacteriana (200 a 20 mil células/ μL , en su mayoría polimorfo nucleares), el LCR de la meningitis viral carece de neutrófilos, el nivel de glucosa acostumbra a ser normal o ligeramente reducido y el valor de proteína del LCR es normal o ligeramente elevado. ^{=(1, 10)}

Otros de los signos de alerta de reconocimiento del poliovirus es el síndrome de Guillain-Barre, parálisis de Parrot y escorbuto, los cuales pueden ser indicativo de una posible infección por poliovirus. ^{=(1, 10)}

7. Profilaxis y tratamiento

En el caso de la poliomiелitis es fundamental vacunar, hay dos tipos de vacuna actualmente se usa la vacuna Sabin, a diferencia de la vacuna Salk que se utilizó primeramente; la vacuna Salk está hecha en base de virus inactivados y la vacuna Sabin en base de virus atenuados, lo que se logra es que en realidad se está infectando por el mecanismo natural de infección, pero con una cantidad inferior de virus, y con un inóculo controlado, además de que contiene virus atenuados. Es mejor inmunógeno la vacuna Sabin que la vacuna Salk, aunque no carece de riesgos, a partir de la vacuna se puede dar el cuadro de poliomiелitis. El riesgo es aproximadamente de 1 en 10 millones de individuos. ^{=(1, 13, 15, 17, 19)}

Se estima que la poliomiелitis es una de las enfermedades próximas a erradicar del planeta. ^{=(1, 13, 15, 17, 19)}



Su esquema de vacunación es dosis a los 2, 4, y 6 meses de edad, con refuerzos a los 2, 4 y 6 años, por vía oral aplicando dos gotas de la solución que contiene los virus atenuados, las únicas recomendaciones importantes son facilitar que el virus pueda llegar a las paredes intestinales, dejando libre de alimentos de 30 minutos a 1 hora antes de la vacunación, y en los siguientes 30 minutos o 1 hora después de la vacunación. ^{=(1, 13, 15, 17, 19)}

La única contraindicación es un proceso diarreico intenso, porque esto evita que lleguen los virus a las paredes intestinales, no se debe aplicarse en caso de inmunodeficiencia, fiebre mayor de 38.5 °C, enfermedades graves o pacientes que estén recibiendo tratamiento con corticoesteroides u otros medicamentos inmunosupresores o citotóxicos. ^{=(1, 13, 15, 17, 19)}

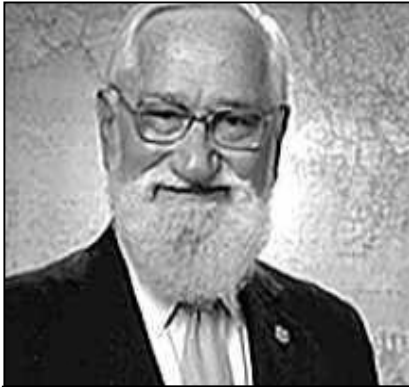


Fig. En-I.7a. Albert Bruce Sabin,
creador de la vacuna tipo sabin.
^{=(1, 13, 15, 17, 19)}



Fig. En-I.7b. Jonas Edward Salk,
creador de la vacuna tipo salk.
^{=(1, 13, 15, 17, 19)}



II. Cocksackievirus

1. Antecedentes Históricos

Se denomina así por el nombre de la ciudad de Cocksackie, Nueva York, donde se aisló por primera vez en 1948, durante

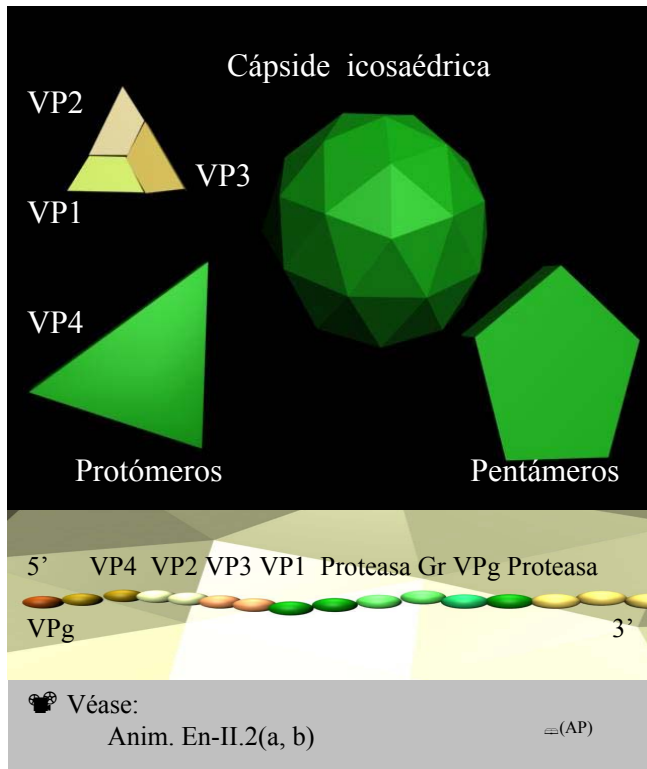
una investigación en poliomiélitis. Se divide en dos grupos A y B, dependiendo de determinadas diferencias biológicas y antigénicas; son subdivididos en serotipos numéricos debido a otras diferencias antigénicas adicionales. ^(1, 2)

El virus de coxsackie A es un virus citolítico de la familia de Picornaviridae, género enterovirus del grupo que contiene los poliovirus, los coxsackievirus, y los echovirus. Hay 61 enterovirus no-poliomiélitis que pueden causar enfermedad en seres humanos, que de ellos 23 son virus de coxsackie A y 6 más son virus de coxsackie B. Los enterovirus son los segundos agentes infecciosos virales comunes en seres humanos. ^(1, 2)

2. Descripción

^(1, 2)

- ◆ Familia: Picornaviridae
- ◆ Género: Enterovirus
- ◆ Especie: Cocksackievirus
- ◆ Virus desnudos
- ◆ 30 nm de diámetro
- ◆ Icosaédricos
- ◆ 12 vértices pentaméricos
- ◆ Cinco unidades protoméricas de proteínas
- ◆ RNA (+) de una sola cadena.
- ◆ VP4
- ◆ VP2
- ◆ VP3
- ◆ VP1
- ◆ Proteasa
- ◆ Gr
- ◆ VPg





3. Patogénesis

El virus penetra en el organismo por vía oral o nasofaríngea, con un periodo de incubación que oscila entre 2 a 30-40 días. La superficie celular de la vía gastrointestinal sirve como receptor viral, observándose que la replicación viral inicial se desarrolla en el tejido linfático local (faringe y las placas de Peyer). Aproximadamente al tercer día de la infección, el virus penetra al sistema circulatorio causando la primera viremia e invadiendo diferentes órganos y tejidos diana; como la piel, miocardio, meninges, páncreas, entre otros. (fig. En-II.3a) ^{=(1,2)}

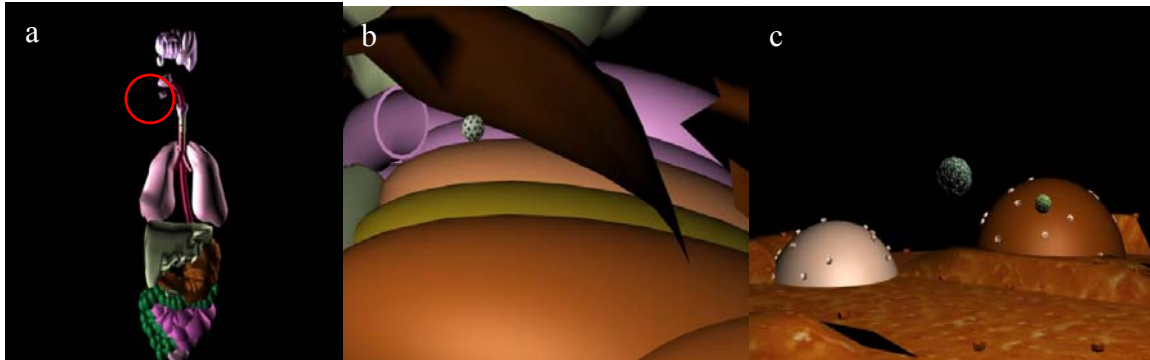


Fig. En-II.3a. Entrada del coxsackievirus por vía oral (a). Invasión de las paredes intestinales a nivel de placas de peyer (b). Diseminación a todo el organismo a cabo de tres días e invadiendo a otros órganos como la piel, miocardio, meninges, páncreas, etc.

Anim. En-II.3(a, b)

=(AP)

Hay viremias sucesivas durante la primera semana, se asocian a una mayor replicación y se correlacionan con los síntomas y signos de la infección viral, en esta etapa inicial ocurre la invasión del SNC. La variedad de serotipos están definidos por los epitopos de la cápside debida a modificaciones estructurales (mutaciones (fig. En-II.3b)). No existe variación por raza ni sexo, la población de lactantes y niños es la más susceptible a la infección. Los síntomas pueden ser el resultado directo de la destrucción de células diana en los tejidos, o puede deberse a la respuesta inmunitaria frente al virus. ^{=(1,2)}

La mayoría de las infecciones son abortivas, debido a la existencia de anticuerpos neutralizantes. ^{=(1,2)}

Los anticuerpos IgG, IgM e IgA aparecen con bastante rapidez en el curso de la infección. ^{=(1,2)}

La inmunidad es, predominantemente, humoral, específica de serotipo y duradera (los anticuerpos persisten

durante toda la vida). Las personas con un déficit de la inmunidad humoral tienen un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad. ^{=(1,2)}



Fig. En-II.3b. Presencia de serotipos diferentes debida a mutaciones en el proceso de replicación.

anim. En-II.3c

=(AP)



4. Cuadro clínico

Existen evidencias de que las infecciones por virus coxsackie del grupo B juegan un papel importante en la etiología de la diabetes mellitus dependiente de insulina

(DM-1). Algunos estudios post-mortem de pacientes con cetoacidosis diabética han relacionado a determinados virus de este grupo con esa patología, particularmente el virus coxsackie B4. Aunque parece posible su implicación en desarrollo de la DM-1, queda por determinar si inician los procesos que dan lugar a la diabetes o bien precipitan la enfermedad en aquellos pacientes con la función endocrina ya dañada. También se ha relacionado a los virus coxsackie B4, B5 y del grupo A con la pancreatitis en los adultos. ^{=(1, 6, 9)}

Tabla En. 1 Relación de síndromes clínicos con los serotipos de coxsakievirus A y B.
anim. En-1

Virus Coxsackie A	<ul style="list-style-type: none"> • Meningitis aséptica • Herpangina • Síndrome febril 	<ul style="list-style-type: none"> • Conjuntivitis • Síndrome pie-mano-boca
Virus Coxsackie B	<ul style="list-style-type: none"> • Meningitis aséptica • Síndrome neonatal grave • Miopericarditis 	<ul style="list-style-type: none"> • Encefalitis • Pleurodinia • Síndrome febril

5. Epidemiología

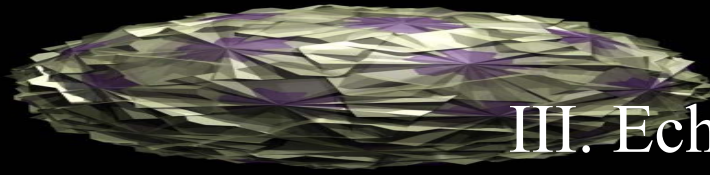
El hombre es el único reservorio conocido y la transmisión es, fundamentalmente, por vía fecal-oral y respiratoria. Se dan casos de transmisión por fómites o moscas, aunque la más frecuente es la vía directa, de persona a persona, existiendo gran número de portadores sanos. Los virus se eliminan por las heces y se pueden detectar en aguas residuales. Pueden presentarse en forma endémica o en brotes epidémicos, siendo más frecuente en verano y otoño, en niveles socioeconómicos bajos y en lactantes y niños (más frecuente en varones). ^{=(1, 5, 6, 9)}

6. Diagnóstico

Los coxsackie virus acostumbran a poderse aislar de la faringe y de las heces durante la infección y frecuentemente del LCR de pacientes con meningitis. Sin embargo raramente se consigue aislar el virus en pacientes con miocarditis, por que los síntomas aparecen varias semanas después de la infección inicial. Los coxsackie virus B pueden cultivarse en células primarias de mono o renales embrionarias humanas. Muchas cepas de coxsackie A no crecen en cultivos tisulares y se deben cultivar en ratones lactantes. El tipo específico de enterovirus puede determinarse utilizando pruebas específicas de antígenos y anticuerpos: Neutralización, IF, ELISA, RT-PCR. Para la detección de RNA viral específico. ^{=(1, 6)}

7. Profilaxis y tratamiento

No existen vacunas contra coxsakievirus. La transmisión de estos virus probablemente se pueden reducir mejorando la higiene y las condiciones de vida. ^{=(1,9, 19)}



III. Echovirus

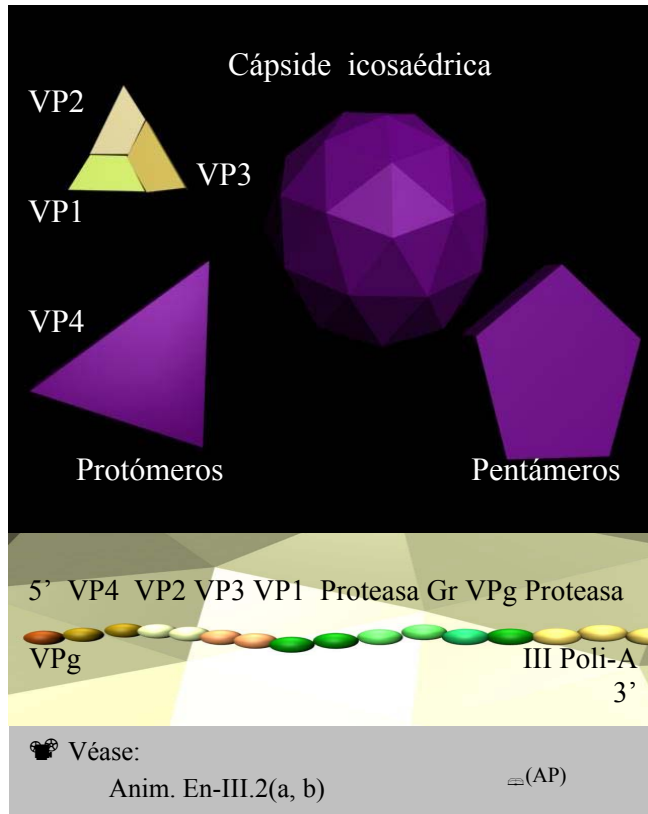
1. Antecedentes Históricos

El nombre de echovirus se derivan de Enteric Cytopatic Human Orphan (Virus Entéricos Citopáticos Huérfanos del Hombre). Porque al principio se creía que estos microorganismos no provocaban ninguna enfermedad clínica, pero como su nombre lo indica, una de sus características es su efecto citopático tan importante. Actualmente se identifican 32 serotipos. Desde 1967 los enterovirus aislados de nuevo se han distinguido mediante números. En 1948, fue aislado por primera vez el echovirus de las heces de un niños asintomático. ^{=(1, 2)}

2. Descripción

^{=(1, 2)}

- ◆ Familia: *Picornaviridae*
- ◆ Género: Enterovirus
- ◆ Especie: Echovirus
- ◆ Virus desnudos
- ◆ 24-30 nm de diámetro
- ◆ Icosaédricos
- ◆ 12 vértices pentaméricos
- ◆ Cinco unidades protoméricas de proteínas.
- ◆ RNA (+) de una sola cadena
- ◆ VP4
- ◆ VP2
- ◆ VP3
- ◆ VP1
- ◆ Proteasa
- ◆ Gr
- ◆ VPg






3. Patogénesis

La infección ocurre por la ingestión de alimentos contaminados con heces. ^{=(1, 2)}


El virus se replica en la faringe o en el intestino, después se separa a los nodos de linfa regionales, aunque aún no se ha precisado la vía de entrada y dónde se hace la replicación inicial; pero se sabe de la presencia del echovirus en las células M de la mucosa intestinal. De una a tres semanas después de la ingestión, la replicación viral se reconoce en el tejido linfático de íleon, el virus se separa a muchos sitios secundarios en el cuerpo tal como el sistema nervioso central, hígado, bazo, médula, corazón y finalmente los pulmones. La máxima duración de la excreción del virus es por 3 a 4 semanas, por la faringe y de 5 a 6 semanas en las heces. ^{=(1, 2)}

Los echovirus son capaces de infectar cualquier célula en el cuerpo. Estos virus son altamente infecciosos. Pueden dispersarse a través del aire y las heces a otros hospedero, Estos aspectos son importantes para conocer y entender cuál es el método y momento adecuados para solicitar las pruebas de detección viral ( Anim. En-III.3(a, b)). ^{=(1, 2)}

4. Cuadro clínico

Los diversos tipos de echovirus ocasionan una gran variedad de enfermedades altamente infeccioso, y su blanco primario son los niños, ocurre con mayor frecuencia en varones. Los síntomas varían de acuerdo con el tipo de enfermedad y se pueden encontrar bajo varios diagnósticos:

- Gastroenteritis aguda.
- Faringitis viral.
- Herpangina (úlceras bucales).
- Crup.
- Exantema cutáneo.
- Infección de las vías respiratorias superiores.
- Conjuntivitis.
- Síndrome neonatal grave.
- Síndrome febril.
- Neumonía.
- Pericarditis.
- Miocarditis.
- Meningitis aséptica.
- Encefalitis.

 Anim. En-III.4(a, b). ^{=(1, 6, 7, 9)}

Complicaciones.

Las complicaciones varían de acuerdo con el tipo de infección y su localización. La miocarditis y la pericarditis pueden ser fatales, mientras que infecciones de otro tipo pueden mejorar espontáneamente. ^{=(1, 6, 7, 9)}

5. Epidemiología

Los echovirus se transmite por vía fecal-oral o bien oral-oral, aunque pueden transmitirse por las gotas de aerosol y provocar infecciones de la vía respiratoria.

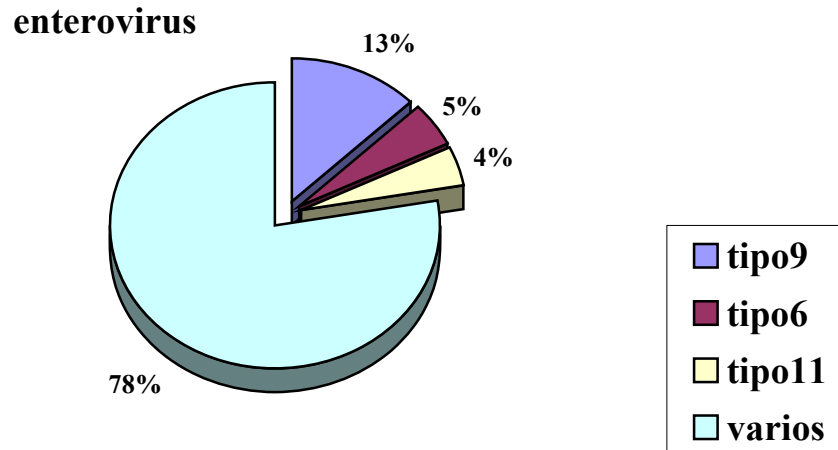
Por secreciones de las vías aéreas, pueden permanecer en la boca y producir algunas lesiones, pueden contaminar agua, manos y utensilios. ^{=(1, 5, 6, 9)}

Se han reconocido 33 serotipos de echovirus, el tipo 10 se ha reclasificado como reovirus1, el tipo 28 como rinovirus 1A, el coxsackievirus A23 se ha reclasificado como echovirus tipo 9 y es probable que a su vez los serotipos 22 y 23 sean también ubicados en otra familia viral, ya que se les han encontrado diferencias genéticas con respecto a los demás virus del grupo. ^{=(1, 5, 6, 9)}



A pesar de que en poblaciones seleccionadas se ha reportado de la incidencia y prevalencia de infecciones por enterovirus no-polio, aún se desconoce la incidencia anual en la población general, aunque ocasionalmente se informa de brotes, como en el causado por echovirus tipo 9 al final de los años cincuenta. Según información del Programa de Vigilancia de Enterovirus de la CDC de Atlanta, EUA (Centers for Disease Control and Prevention) de 1993 a 1996, los Echovirus representan poco menos de la mitad de los enterovirus aislados, constituyendo el tipo 9 el 12.7%, el tipo 6 el 5.1% y el tipo 11 el 4.4% (Gráfico En. 4) No se ha encontrado predilección por alguna raza, se ha visto un mayor riesgo en varones de desarrollar la infección clínica, no así en niñas en las cuales es más común la infección asintomática, la proporción se revierte en la pubertad. La OMS (Organización Mundial de la Salud) ha reportado que el 75% de las infecciones por enterovirus, incluyendo las de echovirus ocurren en niños menores de 15 años. ^(1, 5, 6, 9)

Gráfico En. 2.





6. Diagnóstico

En cuanto a la confirmación del diagnóstico clínico el echovirus puede aislarse de muestras de sangre, orina, garganta, heces, absorciones rectales, al igual que de líquido cefalorraquídeo. Los echovirus se cultivan en medio de células de riñón de mono o de cerebro de ratón lactante de 24 horas, en estos cultivos celulares es donde se observa perfectamente el efecto citopático, la ventaja del cultivo es que puede diferenciar entre los serotipos de enterovirus, pero los resultados deben ser interpretados con cautela, tiene la desventaja de que algunos de los serotipos crecen lentamente y para cuando se identifica el agente viral, la enfermedad ha desaparecido, el cultivo tiene una sensibilidad del 65%.^{=(1,6)} La PCR, se ha convertido en la prueba de diagnóstico que detecta todos los serotipos; es una técnica que requiere una pequeña cantidad de la muestra en estudio y tiene una sensibilidad de 100% y una especificidad del 97%; los resultados se obtienen en 24 horas.^{=(1,6)}

El diagnóstico serológico se basa en la detección de anticuerpos contra los echovirus; esta prueba no detecta todos los serotipos y en muchas ocasiones no es capaz de diferenciar entre un serotipo y otro; sin embargo es una prueba útil, de menor costo y con la ventaja de tener los resultados en corto tiempo por lo que permite confirmar el diagnóstico clínico.^{=(1,6)}

7. Profilaxis y tratamiento

No hay tratamiento específico para la infección contra el echovirus actualmente disponible. El cuidado se dirige en relevación de los síntomas. En el tratamiento de estos enfermos se ha empleado inmunoterapia, con inmunoglobulina: en caso de meningitis, encefalitis, miocarditis y sepsis neonatal, se han investigado varios agentes antivirales que puedan inhibir la replicación de los echovirus; se menciona solamente el pleconaril como antiviral de amplio espectro que actúa previniendo la denudación viral (interfiere con el ataque de la partícula del echovirus a la membrana de la célula) y su unión a los receptores del huésped (obstaculiza al virión uniéndose a la cápside viral).^{=(1,9)}

El pleconaril ha mostrado una actividad antiviral mayor del 90% en infecciones por echovirus, es eficaz contra las infecciones benignas y severas, como en la meningitis aséptica (fig. En-III.7)^{=(1,9)}

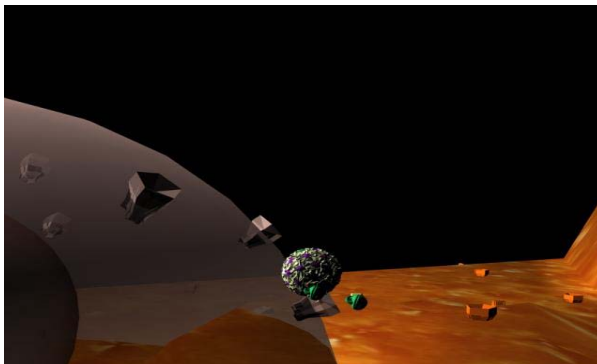


Fig. En-III.7. Acción del pleconaril

☞ Véase:

Anim. En-III.2(a, b)

=(AP)



IV. Rotavirus

1. Antecedentes Históricos

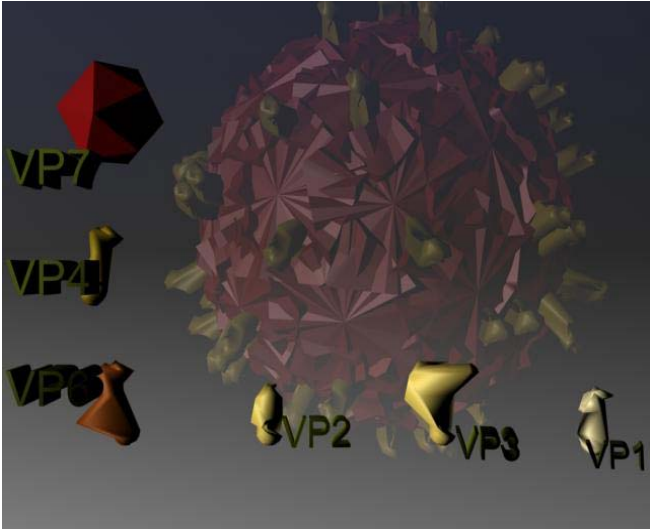
Los rotavirus son microorganismos recién conocidos, porque fue hasta 1973 cuando se describe por primera vez este grupo viral cuando se estudiaba la mucosa duodenal de un niños lactante con gastroenteritis y en las células de la mucosa duodenal, en las células epiteliales se encontró por primera vez. =(1, 10, 18)

Los rotavirus deben su nombre a que a la observación con el microscopio electrónico, tienen una doble cápside, y entre la cápside interna y la externa hay unas prolongaciones que para unos son los capsámeros de la cápside interna que le dan la apariencia de rayos de rueda de las bicicletas o de carreta, además de ser esféricos y con esta característica a la microscopia electrónica reciben este nombre de rotavirus, que proviene de la raíz latina "rota" que significa "rueda" o "rotación", y se le da por la apariencia característica de las partículas virales. =(1, 10, 18)

2. Descripción

=(1, 2, 4, 6, 10)

- Familia: Reoviridae
- Género: Enterovirus
- Especie: Rotavirus
- 6 proteínas estructurales
- VP1
- VP2
- VP3
- VP4
- VP6
- VP7
- Cápside icosaédrica de doble capa
- 70 - 80 nm de diámetro



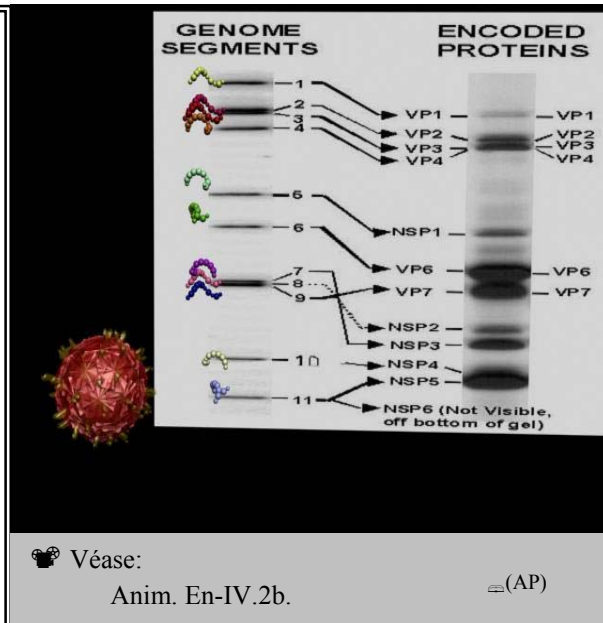
 Véase:

Anim. En-IV.2a.

=(AP)



- Genoma segmentado bicatenario
- Cadenas dobles de RNA
- VP1 (polimerasa)
- VP2 (componente de la transcriptasa)
- VP3 (colocación de la caperuza en RNAm)
- VP4 (proteína de adhesión viral)
- NSP1 (unión al RNA)
- VP6 (principal proteína estructural de cápside interna)
- NSP3 (unión al RNA)
- NSP2 (unión al RNA)
- VP7 (proteína estructural externa que permite la adhesión)
- NSP4 (estimula la unión interna de la cápside al RE)
- NSP5 (unión al RNA)



3. Patogénesis

Los estudios sobre la historia natural de la infección por rotavirus han revelado que la replicación del rotavirus está restringida a las células epiteliales maduras en las vellosidades del intestino delgado. El virus se transmite de persona a persona por la ruta fecal-oral. No hay evidencia significativa de que el virus se pueda transmitir por vía respiratoria, aunque ocasionalmente se ha identificado al virus en las secreciones de las vías aéreas. Una vez ingerido, el virus alcanza el intestino. La replicación progresa desde el intestino proximal hacia el distal, particularmente del duodeno y yeyuno. ^(1,2)

Los enterocitos maduros (células del intestino) en el extremo distal de las vellosidades son destruidos esfacelándose posteriormente hacia la luz intestinal. Quizás la isquemia juegue también un papel importante en esta lesión además del daño directo por los virus. Estos virus se reproduce intensamente con un carácter diferente a otros, ya que lo hace exclusivamente a nivel de las células de la pared intestinal, sin hacer viremia ni producir infecciones sistémicas; su daño se localiza exclusivamente en el tubo digestivo, principalmente en el intestino delgado (fig. En-IV.3). ^(1,2)

Se ha observado al hacer el corte de las paredes de los individuos infectados, que el problema más importante es a nivel de las vellosidades intestinales, las cuales se acortan y algunas se fusionan, y se despulen, se producen fenómenos inflamatorios y vasculares, que nos llevan a isquemia, todo colabora en la deficiencia de absorción; también se pierden las enzimas que desdoblán a la lactosa, lo que hace que se presente un cuadro clínico de intolerancia a la lactosa (leche). ^(1,2)



Clínicamente es importante, porque es necesario distinguir si el problema diarreico es por causa infecciosa o por intolerancia a la lactosa (leche), en cada caso se sigue una conducta diferente; entre otras, una posibilidad es la de retirar la leche, o hacer una prueba de la materia fecal a la presencia de azúcares reductores, analizando el contenido de azúcar en la materia fecal y de esta manera determinar si hay o no intolerancia a los azúcares. En síntesis la consecuencia de la invasión de los rotavirus en la pared del intestino delgado ocasiona disminución de la superficie de absorción alteración de la integridad epitelial y deficiencia de disacaridasas, además de cierta acción enterotóxica, ya que se ha demostrado que la proteína no estructural 35 de los rotavirus, tiene acción enterotoxigénica. ^(1, 2)

Estos eventos son seguidos de una respuesta blástica de las células de la cripta, las cuales tienden a regenerar el epitelio y las vellosidades lesionadas. ^(1, 2)

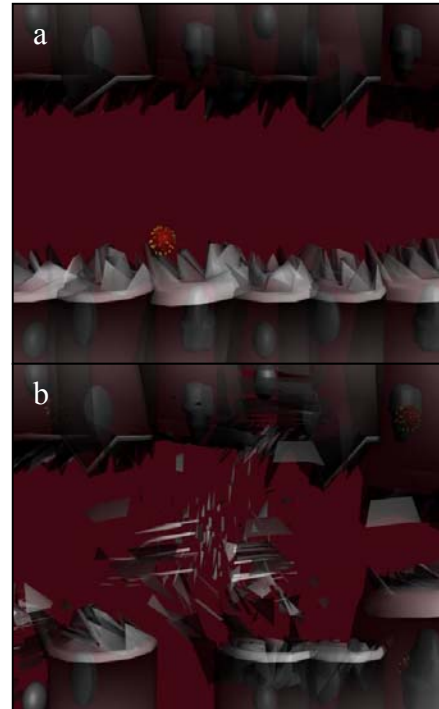


Fig. En-IV.3. Infección exclusivamente en el tubo digestivo, principalmente en el intestino delgado (a), destrucción de vellosidades intestinales (b).

☞ Véase:

Anim. En-IV.3(a, b).

=(AP)

4. Cuadro clínico

La infección por Rotavirus invariablemente se acompaña de la invasión del epitelio del intestino proximal. Esta infección puede extenderse al resto del intestino delgado y quizá hasta del epitelio y el colon. El cuadro clínico varía en su presentación desde aquellos casos que se presentan únicamente como portadores asintomáticos, hasta aquellos casos con manifestaciones severas y en ocasiones, fatales. ^(1, 10, 18)

El periodo de incubación es de 48 a 72 horas seguido por la instalación súbita de vómito y diarrea. Muchos niños tienen un cuadro prodrómico respiratorio. Hasta en casi la mitad de los pacientes el vómito precede a la diarrea por 2 a 6 horas; en los demás aparecen de manera simultánea. En 10% de los pacientes no ocurre vómito pero la diarrea es invariable. El número de evacuaciones varía de 3 a 12 en un día, con característica acuosa, abundante y con poco material sólido, y mucho gas. ^(1, 10, 18)



Fig. En-IV.4
Deshidratación por diarrea secundaria a infección por Rotavirus.

=(18)



Hasta en dos terceras partes se presenta fiebre y en 5% de los casos el primer dato clínico puede ser un cuadro convulsivo secundario. ^{=(1, 10, 18)}

Cerca de la mitad de los pacientes cursan con deshidratación y desequilibrio hidroelectrolítico, habitualmente de leve intensidad; no obstante, algunos investigadores han encontrado que la deshidratación por diarrea secundaria a infección por Rotavirus puede ser más grave que aquella observada en infecciones bacterianas tales como las causadas por las *Shigellas* y por la *Escherichia coli* enterotoxigénica (fig. En-IV.4). En los pacientes adultos es excepcional la presencia de manifestaciones sistémicas. El periodo de recuperación es de 4 a 7 días, aunque se han informado periodos de hasta 26 días. De manera excepcional se ha reportado también la presencia de sangre en las evacuaciones, pero en esos cuadros deberá pensarse inicialmente en otra etiología del evento diarreico. ^{=(1, 10, 18)}

5. Epidemiología

De acuerdo con la metodología diagnóstica más reciente, se sabe que en México la mayor parte de los cuadros de diarrea aguda tienen origen viral en lactantes y niños menores. Los microorganismos causales que con mayor frecuencia se identifican son los rotavirus y los virus semejantes a Norwalk, lo cual coincide con el panorama internacional. Los rotavirus se han asociado de manera consistente a 50-70% de las gastroenteritis infantiles durante el invierno y los virus tipo Norwalk han sido implicados como los responsables de las grandes epidemias de gastroenteritis tanto en niños como en adultos (fig En-IV.5). La presencia de la infección en adultos reviste además la importancia de que el adulto se convierte en una fuente importante de contagio para los niños. Por tales motivos, los rotavirus han llegado a considerarse como un problema de salud pública y como tal deben ser manejados ya que al momento, se considera que son el agente etiológico que de manera aislada ocupa la mayor frecuencia como causal de diarrea en menores de 2 años de edad y además, al afectar a ese grupo de edad provoca alteraciones importantes en el estado de hidratación, en el estado nutricional, en el crecimiento y desarrollo del niño. ^{=(1, 4, 5, 10, 18)}

En las naciones desarrolladas, donde las diarreas de origen bacteriano se han podido disminuir, las infecciones por Rotavirus son la primera causa de diarrea en el niño, de tal manera que se considera que los 5 a 10 millones de gastroenteritis de la infancia notificadas en el mundo, un porcentaje se debe a rotavirus. Desde el punto de vista de los índices de mortalidad, 30 a 35% de las muertes durante el primer año de vida se debe a la diarrea y sus complicaciones, lo cual ubica a esta causa como el segundo padecimiento después de las infecciones respiratorias. ^{=(1, 4, 5, 10, 18)}

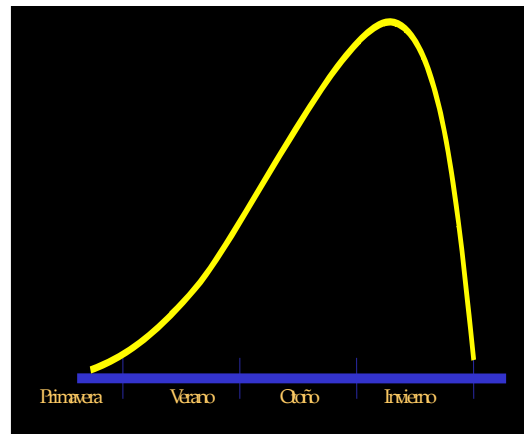


Fig En-IV.5. Periodos estacionales donde se registra una mayor incidencia en casos de infecciones por Rotavirus.



Hay estudios epidemiológicos que demuestran que para la edad de 2 años, hasta 62% de los niños ya tuvieron contacto con el rotavirus, de manera que después de los 2 o 3 años de edad, casi todos los niños tienen una evidencia serológica de la enfermedad por rotavirus. La morbilidad por diarrea descendió marcadamente en la década de 1990 después de un brote de cólera en 1991 que llevó a prácticas mejoradas de saneamiento e higiene. No obstante, a partir de 2000, ha bajado el ritmo de la disminución en las muertes por causas diarreicas. ^{=(1, 4, 5, 10, 18)}

Según el estudio, los investigadores mexicanos han llegado a tres conclusiones:

- El patrón epidemiológico de la enfermedad diarreica se ha modificado de causas bacterianas y parasitarias a causas víricas, principalmente el rotavirus.
- El rotavirus ocurre durante todo el año, con el pico en la estación invernal.
- La carga económica de la enfermedad es más alta entre los pobres, quienes tienen mayores probabilidades de padecer complicaciones. ^{=(1, 4, 5, 10, 18)}

El Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos, presentó datos nuevos que sugieren que la cantidad de muertes anuales en relación con el rotavirus de niños menores de 5 años de edad alcanza 608.400 ó 39% de las muertes a raíz de la diarrea. Esto es considerablemente superior al cálculo mundial anterior de 440.000 muertes infantiles o 22% de las muertes a raíz de diarrea. Si bien las cifras nuevas se basaron en un examen riguroso de los estudios publicados a partir de 2000, el cálculo anterior utilizó estudios llevados a cabo entre 1986 y 1999, con la mayoría de los estudios que se remontan a la década de 1980. El nuevo análisis comprendió 41 estudios, 18 de los cuales de países de ingresos bajos, y medianos, y cada uno con 100 pacientes como mínimo. Determinó que 39% de los niños con diarrea grave estaban infectados por el rotavirus. ^{=(1, 4, 5, 10, 18)}

En consecuencia, el número total de muertes en relación con el rotavirus es el 39% del 1,56 millones de muertes infantiles anuales debido a la diarrea. ^{=(1, 4, 5, 10, 18)}

La vigilancia se efectuó entre noviembre de 2002 y mayo de 2003, con diferentes fechas de inicio y períodos de vigilancia en distintos países. De las 6.300 muestras evaluadas, 49% fueron positivas a la infección por rotavirus, con amplias diferencias estacionales entre los países, variaciones en la prevalencia de la edad, y diferentes patrones de serotipos.

Las reinfecciones son comunes durante el resto de la vida, pero van a cursar de manera subclínica o con un cuadro diarreico de menor intensidad. ^{=(1, 4, 5, 10, 18)}

6. Diagnóstico

Es importante el diagnóstico epidemiológico desde el punto de vista de la edad y de la época en que se presenta, y aunque este cuadro se parece a otras gastroenteritis, puede sugerirse clínicamente; el diagnóstico definitivo se establece mediante el aislamiento de las partículas de rotavirus pueden estar presentes en la heces de los sujetos infectados en concentraciones de 10⁹ o más por gramo de heces. Este gran número de partículas permiten su detección por varias técnicas inmunológicas y serológicamente. ^{=(1, 6, 10, 18)}

La IF, la aglutinación en látex, la prueba de ELISA, la reacción de fijación del complemento, la contraelectroforesis son aplicables en el diagnóstico etiológico. ^{=(1, 6, 10, 18)}



Otros recursos son el cultivo celular y una prueba muy específica: la identificación de RNA segmentado (☛ Véase: Anim. En-IV.2b), la microscopía electrónica, la inmunoelectromicroscopía, la hibridación para detección en heces, las sondas de oligonucleótidos acopladas a radiactividad y el estudio de reacción de polimerasa en cadena, son los métodos aplicables para el diagnóstico de los Rotavirus. ^{=(1, 6, 10, 18)}

La prueba de ELISA es actualmente el método de elección para la identificación de los rotavirus en la mayoría de los laboratorios y ha sustituido al radioinmunoensayo al tener mayores ventajas tales como mayor estabilidad en los costos y sofisticados aparatos de detección de la radioactividad. Dicho método resulta muy práctico y ofrece cifras de sensibilidad y especificidad no vistas con anterioridad. Actualmente existen en el mercado conjugados y equipos completos del ensayo para llevar a cabo el diagnóstico de los rotavirus por ELISA. ^{=(1, 6, 10, 18)}

7. Profilaxis y tratamiento

Los antibióticos no eliminarán el virus. Por lo tanto, se deben tratar los síntomas del virus mientras el cuerpo combate la infección. Principalmente reponer los líquidos que se están perdiendo por el cuadro diarreico, la deshidratación se produce cuando la cantidad de líquido que saca el niño es mayor que la cantidad de líquido que bebe administrados por vía oral, se debe administrar sustancias que contengan las concentraciones de electrolitos adecuada, que tengan la osmolaridad adecuada, bien equilibrados en cuanto a la cantidad de electrolitos que contienen, cuidando que no sean hiperosmolares porque éstos en la luz del intestino jalan agua y ayudan al proceso de deshidratación. Si la diarrea se prolonga por más de dos semanas habrá que considerar que:

1. No es una infección por rotavirus.
2. Que ya se agregó otro proceso infeccioso, de tipo bacteriano o por otro microorganismo haciendo que se continúe la diarrea.
3. Intolerancia a los azúcares de la leche. ^{=(1, 10, 15, 18, 19, 20)}

En general, se considera que en todas las diarreas de este tipo por el acortamiento de la vellosidad intestinal, siempre habrá en cierta proporción un acortamiento en la capacidad de absorción. Se estima que siempre será necesario algún tiempo para que se restablezca la longitud de la vellosidad del intestino y su función. En general, la conducta según el plan de hidratación oral es que no se modifiquen los alimentos tal cual como se daban antes del cuadro diarreico. ^{=(1, 10, 15, 18, 19, 20)}

Cada caso se debe individualizar, tratando de dar los requerimientos hídricos y calóricos que necesita un niño. ^{=(1, 10, 15, 18, 19, 20)}

Para personas con sistemas inmunitario saludables, la gastroenteritis por rotavirus es una enfermedad auto-limitada, que dura sólo unos cuantos días. El tratamiento no es específico, y consiste en terapia de rehidratación oral para prevenir la deshidratación (fig En-IV.7). Aproximadamente uno de cada 40 niños con gastroenteritis por rotavirus va a requerir hospitalización para la administración de fluidos intravenosos. ^{=(1, 10, 15, 18, 19, 20)}

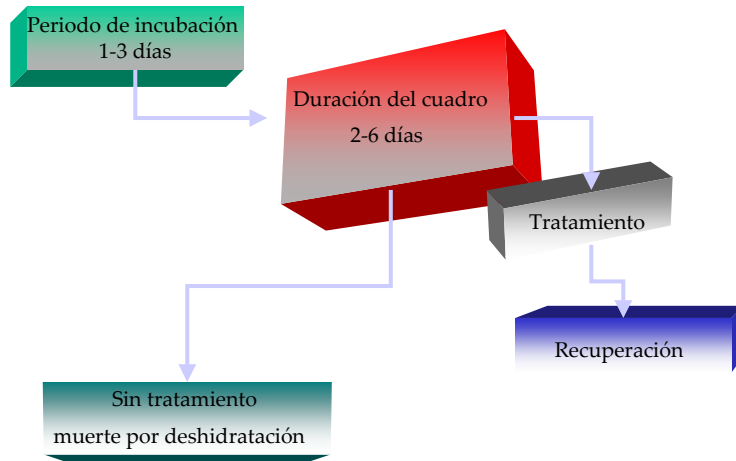


Fig En-IV.7. Medidas de prevención para la infección por Rotavirus. ⁽²⁰⁾





V. Agente Norwalk

1. Antecedentes Históricos

El virus Norwalk fue el primer virus relacionado con la gastroenteritis. El agente Norwalk se descubrió en un brote en Norwalk, Ohio 1968, mientras se observaba al microscopio electrónico una muestra de heces de adultos durante una epidemia de gastroenteritis aguda y fue identificado en 1972. ⁽¹⁾

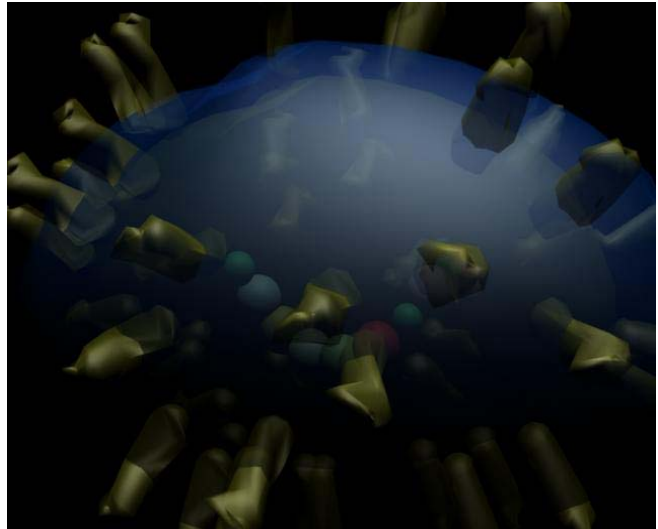
El virus Norwalk y los virus relacionados o "simil-Norwalk", se conocen en la literatura como virus estructurados pequeños y redondos (small round structured viruses-SRSV), para diferenciarlos de otros virus pequeños redondos-SSV. Suelen producir cuadros epidémicos autolimitados y breves, más leves que los Rotavirus. ⁽¹⁾

El agente Norwalk es un Calicivirus, miembro de un grupo de virus de gastroenteritis pequeños y redondos entre los que se incluyen los Astrovirus y virus sin clasificar que llevan los nombres geográficos de las localidades en lo que se descubrieron. ⁽¹⁾

2. Descripción

^(1, 2, 5, 6, 7)

- Familia: Caliciviridae
- Género: Enterovirus
- Especie: Agente Norwalk
- Cápside desnuda e icosaédrica
- 27 nm de diámetro
- Proteína de cápside de 6000 Da
- RNA monocatenario (+) 7500 bases
- Existen 3 genogrupos
 - Genogrupo I
 - Genogrupo II
 - Genogrupo III



 Véase:

Anim. En-V.2a

^(AP)



3. Patogénesis

El virus Norwalk acostumbran a provocar brotes de gastroenteritis que son el resultado de una fuente de contaminación común (agua, mariscos, comida). Estos virus se transmiten principalmente por la vía fecal-oral y posiblemente por vía aérea. El virus compromete la función de la interfase intestinal pilosa impidiendo la correcta absorción de agua y nutrientes. Aunque en la mucosa gástrica no aparecen cambios histológicos, el vaciado gástrico puede estar retardado. El examen de muestra de biopsia de yeyuno de voluntarios humanos infectados con Calcivirus ha revelado la existencia de vellosidades romas, formación de las vacuolas citoplasmáticas e infiltración con células mononucleares, pero en las imágenes al microscopio electrónico de las células epiteliales no se detectan partículas virales. La exposición en los adultos producen anticuerpos e inmunidad a corto plazo, mientras que la inmunidad a largo plazo parece estar mediada por un mecanismo independiente del anticuerpo. (Anim. En-V.3). ^{=(1, 2)}

4. Cuadro clínico

El virus Norwalk provocan síntomas parecidos a los que causan los rotavirus, asociados a la gastroenteritis. La infección provoca diarrea acuosa no sanguinolenta, náuseas, vómitos, dolor abdominal, retortijones, cefaleas y fiebre, especialmente en los niños. El periodo de incubación es de entre 1 a 4 días. Generalmente, la recuperación es completa y sin complicaciones tras un periodo de 12 – 60 horas. ^{=(1, 6, 11, 12, 14)}

Esta infección está vinculado con aguas, vegetales o mariscos crudos, contaminados, se ha descrito en guarderías, campamentos, residencias, cruceros, transporte aéreo. ^{=(1, 6, 11, 12, 14)}

Las muertes asociadas a infecciones por Norwalk son infrecuentes, aunque hay casos descritos en ancianos. Norwalk afectan tanto a niños como a adultos y están considerados como la causa principal de gastroenteritis en el mundo. ^{=(1, 6, 11, 12, 14)}

5. Epidemiología

Los brotes en los países desarrollados pueden aparecer en cualquier época del año, habiéndose descrito en escuelas, residencias de vacaciones, hospitales, guarderías, restaurantes y cruceros.

^{=(1, 5, 6, 11, 12, 14)}

A los brotes de un origen común se les puede seguir la pista hasta llegar a un manipulador de alimentos infectados poco cuidadoso. La importancia de estos agentes está subrayado por el hecho de que parcialmente del 10 % de los brotes de gastroenteritis, y cerca del 60 % de los que no tienen un origen bacteriano, se atribuyen a los virus tipo Norwalk. Un brote epidémico, ocurrido en la ciudad de New York 1982, con 1017 casos secundarios fue a consecuencia de la ingestión de almejas y ostras contaminadas, se estima que el virus Norwalk está implicado en más del 65% de los casos, de los cuales una parte importante se debe al consumo de moluscos crudos o poco cocinados. Sin embargo, hay casos descritos de otros alimentos implicados en brotes de gastroenteritis producida por el virus Norwalk como frutas y vegetales, emparedados, ensaladas, agua, entre otros. ^{=(1, 5, 6, 11, 12, 14)}

Generalmente la inmunidad es breve y puede que no sea protectora. ^{=(1, 5, 6, 11, 12, 14)}

Aproximadamente el 3 % de los casos de gastroenteritis de niños de guarderías son atribuibles a los Calcivirus. ^{=(1, 5, 6, 11, 12, 14)}



Hasta el 70 % de los niños presentan anticuerpos contra los virus Norwalk cuando alcanzan los 7 años de edad. ^{=(1, 5, 6, 11, 12, 14)}

Se encontró que el 50-80 % de los adultos en países desarrollados tenían anticuerpos contra el virus Norwalk. ^{=(1, 5, 6, 11, 12, 14)}

6. Diagnóstico

El avance en el conocimiento de este grupo viral fue difícil debido a que no se pueden cultivar en el laboratorio por los métodos comúnmente empleados en virología. Los virus Norwalk se encuentra en

concentraciones bajas en las heces diarreicas y es difícil su cultivo en vivo, lo que dificulta su identificación. ⁼⁽¹⁾

Se puede recurrir a microscopia inmunoelectrónica para concentrar e identificar los virus de las heces. La adición de un anticuerpo dirigido contra los agentes sospechados hace que el virus se agregue, facilitando así su identificación. Se han desarrollado pruebas de RIA y ELISA, para detectar el virus y el antígeno viral. ⁼⁽¹⁾

La serología es el método utilizado para identificar la mayoría de las infecciones. Los anticuerpos contra el virus de Norwalk se puede detectar mediante RIA, ELISA, microscopía electrónica, aglutinación con latex, y técnicas de PCR. Ha permitido en los últimos años caracterizar estos agentes. Así, se ha demostrado que existe gran variabilidad entre los virus Norwalk, en el cual se han descrito tres genogrupos distintos. La prevalencia de los diferentes genogrupos varía, si bien parece que en los últimos años el genogrupo II es el más prevalente. ⁼⁽¹⁾

7. Profilaxis y tratamiento

La prevención de este tipo de brotes infecciosos debe basarse en un control previo de los alimentos que se van a consumir crudos, garantizando la ausencia de carga viral. Al mismo tiempo, hay que extremar el control del personal, para conocer si son portadores o no. Estas medidas se han de acompañar de una generalización de la higiene de superficies, tejidos y ropas. ^{=(1, 6, 12)}

Las medidas adoptadas se han de acompañar de una sensibilización de todo el personal. La norma básica es tener especial cuidado con los alimentos que vayan a consumir, especialmente los alimentos crudos, puesto que es una de las vías de entrada del virus. ^{=(1, 6, 12)}

El tratamiento es normalmente de tipo sintomático, puesto que el problema suele solucionarse sin secuelas. Por ello, cualquier país con una cierta infraestructura sanitaria puede abordar una infección de estas características. ^{=(1, 6, 12)}

Por lo tanto no existe tratamiento específico contra la infección por Norwalk virus. El subsalicilato de bismuto puede reducir la gravedad de los síntomas gastrointestinales. Los brotes se pueden minimizar manipulando cuidadosamente la comida y manteniendo la sanidad del agua corriente. ^{=(1, 6, 12)}



Bibliografía y direcciones electrónicas.

Parte 2:

Virus causantes de infecciones entéricas.

1. PATRICK R. MURRAY. **Microbiología médica** 4ª edición editorial Elsevier. Madrid 2002.
 2. RAÚL ROMERO CABELLO. **Microbiología y parasitología humana** 2ª edición editorial panamericana. Bogota. 2000.
 3. WOLFGONG K. JOKLIK. **Zinsser Microbiología**. 20ª ed. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, Argentina. 2000
 4. ACQUELIN G. BLACK. **Microbiology principles and exploration**. 6ª ed. Jhon Wiley & Song Inc. 2004
 5. TINO F. SCHWARZ. **Imported virus infections**. Ed. Springer Wien New York. Australia 1996.
 6. LESLIE COLLIER. **Human virology**. **Oxford University Prest** 2ª edition. China 2000.
 7. S.E. LURIA. **Virología general**. Ediciones omega S.A. España, 1987.
 8. <http://www.pediatraenlinea.com/>
 9. <http://www.insp.mx/>
 10. <http://www.cdc.gov/spanish/enfermedades.htm>
 11. http://www.health.state.ny.us/nysdoh/communicable_diseases/en/polio.htm
 12. <http://www.fep.paho.org/spanish/epi/epibulletin/16sep98.asp#enfermedades>
 13. <http://www.invdes.com.mx/anteriores/Abril1999/htm/polio71.html#arriba>
 14. <http://www.fisterra.com/vacunas/viajes.asp#obligatorias>
 15. <http://www.vacunasparatushijos.com/index.htm>
 16. http://www.ninds.nih.gov/disorders/spanish/el_sindrome_de_guillain_barre.htm#que
 17. <http://www.copeson.org.mx/informacion/inforpad.htm>
 18. <http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/revb/gastro/rotavirus-spanish.htm#top>
 19. <http://www.cdc.gov/spanish/inmunizacion.htm>
 20. <http://www.cdc.gov/spanish/inmunizacion/rotavirus.htm>
- AP. Autoria propia.
Kena Rodríguez Martín
Fernando Núñez Marrufo.



Parte 3:

Virus causantes de infecciones en piel.



Temas:

- I. Virus Herpes simple 1 (VHS 1).
- II. Virus del Sarampión.
- III. Virus de la Rubéola.
- IV. Virus de la Varicela.
- V. Virus de la Viruela.
- VI. Parvovirus Humano B19.

Bibliografía y direcciones electrónicas.



I. Herpes simple 1

1. Antecedentes Históricos

Las primeras descripciones se remontan a épocas muy remotas. Se cree que el termino herpes proviene del griego "herpein" que significa arrastrarse o

serpentear. ⁽¹⁾

Se conocen 2 tipos de herpes simple:

- ♦ Herpes simple 1.
- ♦ Herpes simple 2. ⁽¹⁾

Actualmente se han aislado y caracterizado más de 100 serotipos; pero solo 8 afectan al hombre. El Herpes labial es la forma mas frecuente de infección humana por el virus del herpes. Causada por el virus tipo 1 comprometiendo la boca. La gingivostomatitis herpética es la forma mas frecuente de infección primaria por el virus herpes simple tipo 1 (VHS-1). ⁽¹⁾

2. Descripción

^(1, 2, 6, 7)

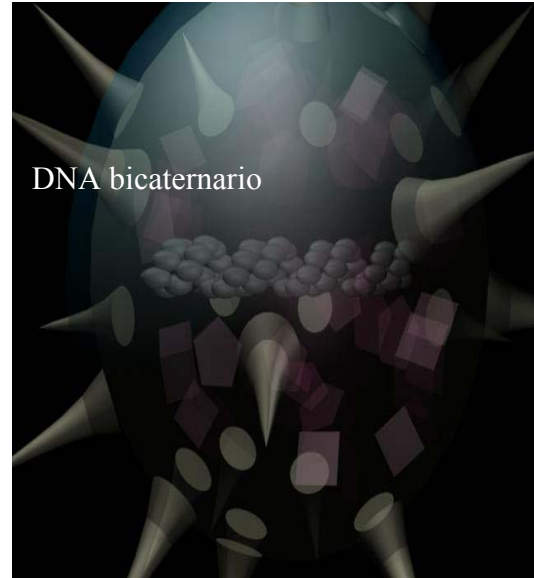
- Familia: Herpesviridae
- Subgrupo: Alphaherpesvirus
- Virión 150 – 200 nm diámetro
- Cápside icodeltaédrica con 162 capsómeros
- Virus envuelto
- Glucoproteína de envoltura
- 20 polipéptidos
 - Adhesión
 - Fusión viral
 - Evasivos del sistema inmunitario
- Tegumento (espacio entre envoltura y cápside)





- DNA bicatenario doble cadena lineal
- Polaridad (+)
- Codifica 80 proteínas
 - Enzimas
 - DNA polimerasa
 - DNA dependiente
 - Enzimas depuradoras
 - Desoxirribonucleasa
 - Timidina quinasa
 - Ribonucleótido reductasa

- 11 glucoproteínas
 - Adherencia viral
 - gB
 - gC
 - gD
 - gH
 - Fusión
 - gB
 - Estructurales
 - Proteínas de evasión inmunitaria
 - gC
 - gE
 - gI



👤 Véase:

Anim. Ex-I.2.

=(AP)

3. Patogénesis 🦠

La transmisión del patógeno se realiza por contacto estrecho entre mucosas, inoculación del patógeno directamente en la piel o por aerosoles.

La transmisión por fomites requiere un inoculo fresco debido a que el virus es lábil en el medio ambiente. =(1,4)

Una vez inoculado, el virus comienza a replicarse localmente en las células epiteliales y en los ganglios neuronales linfático y regionales, luego se disemina a los nervios sensitivos, la respuesta inmunitaria depende de linfocitos T, NK y macrófagos, que son los encargados de controlar la replicación del virus en piel y mucosas. =(1,4)

Después de la replicación del virus en las células epiteliales del sitio por donde entró, se desarrolla una reacción inflamatoria local con citolisis, produciéndose la lesión característica (llagas alrededor de la boca), una vesícula intra epidérmica unilocular. =(1,4)

El virus permanece latente en los ganglios neuronales para volver a salir por reactivación causada por algunos momentos de estrés fisiológico, como fiebre o infecciones respiratorias altas. Durante la reactivación, el virus recorre el camino inverso hacia la periferia, siguiendo los nervios sensitivos. =(1,4)



Una vez que alcanza las áreas cutáneas, se disemina de célula a célula, hasta que el sistema inmunológico limita la infección de nuevo. La reactivación en individuos inmunocomprometidos genera lesiones que incluyen llagas (aftas) alrededor de la boca, en algunos casos, puede llegar a comprometer vísceras. ^{=(1,4)}

La viremia es más frecuente en niños desnutridos, en adultos con deficiencia de inmunidad mediada por linfocitos T y ocasionalmente, en individuos inmunocompetentes. ^{=(1,4)}

El herpes no tiene cura. Una vez que alguien se infecta, éste permanece en el cuerpo. Los virus herpes simples, viven en las células nerviosas, generalmente debajo de la piel. ^{=(1,4)}

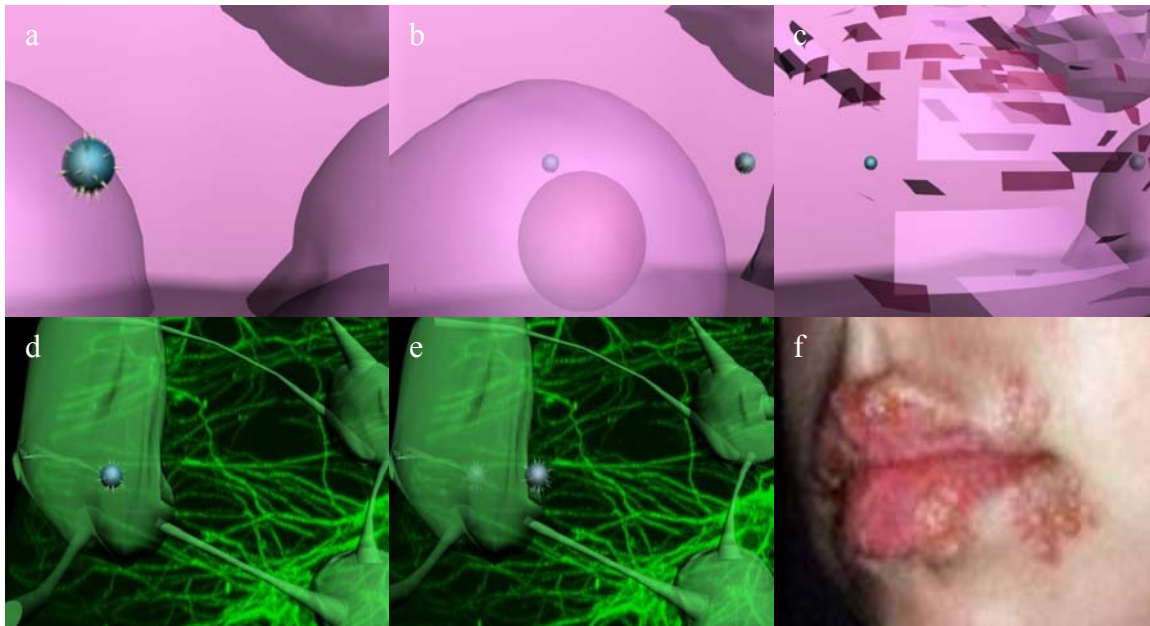


Fig. Ex-I.3. Representación del mecanismo patogénico del virus Herpes simple 1. Penetración del virus a células epiteliales (a). Replicación local en las células epiteliales (b). Desarrollo de una reacción inflamatoria local con citolisis (c). Diseminación a los nervios sensitivos (d). El virus permanece latente en los ganglios neuronales (e). Genera lesiones que incluyen llagas (aftas) alrededor de la boca (f).

Véase anim. Ex-I.3.

=(AP)

4. Cuadro clínico

Los cuadros clínicos causados por este virus suelen dividirse en dos grupos: el debido a la infección primaria (primo infección) y el correspondiente a la infección recurrente. Todos los cuadros son autolimitados, pero tanto las formas primarias como las recurrentes, se pueden complicar. Una de estas complicaciones es la Encefalitis herpética y el *Eczema herpeticum*. ^{=(1,10)}



1. Primoinfección.

El primer contacto clínico de infección por virus del herpes simple suele ser el más grave. Algunos síntomas que presenta el paciente son: Fiebre, malestar general, artralgias y por último la presencia de un grupo de vesículas sobre una base eritematosa, dolorosa, inflamada y sensible. ^{=(1, 10)}

La gingivostomatitis herpética es la manifestación más común se refiere a la primoinfección por VHS 1 de la mucosa oral, cuya gravedad varía desde la erosión de pequeñas áreas a la ulceración extensa de la boca, lengua y encías, estas vesículas se rompen con facilidad dando lugar a erosiones confluentes que se cubren de una membrana grisácea de olor fétido que imposibilita la deglución. La infección puede ser bastante grave como para dificultar la ingesta de alimentos y líquidos (odinofagia). La curación tiene lugar en 7 a 14 días, a menos que las lesiones se sobreinfecten con *Staphylococcus* o *Streptococcus*. ^{=(1, 10)}




Úlceras en las membranas mucosas del interior de las mejillas y las encías 

Fig. Ex.I.4a Lesiones gingivostomatitis herpéticas. ⁼⁽¹⁸⁾

2. Infección recurrente.

A esta infección se le denomina herpes simple orofacial recurrente. ^{=(1, 10)}

Una vez superada la enfermedad inicial, el virus permanece latente hasta su reactivación. El día anterior al apareamiento de un fuego, se nota picazón, quemazón o dolor en el área en la que aparecerá la ampolla. Los síntomas de fuegos en los labios, boca o piel incluyen: ampollas pequeñas, dolorosas, llenas de fluido, con borde rojizo, dolor, hormigueo o picazón durante un día o dos antes del apareamiento de la ampolla. Después de algunos días, la ampolla se seca formando una costra amarilla que se desprende en 7 a 10 días sin dejar cicatriz. La localización mas frecuente en el labio es el tercio externo del labio inferior. ^{=(1, 10)}

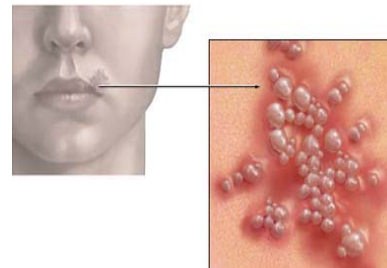


Fig. Ex.I.4b Lesiones orofacial recurrente (Herpes labial). ⁼⁽¹⁸⁾

Los individuos pueden padecer infecciones mucocutáneas recurrentes por VHS (herpes labial, herpes febril), incluso aunque nunca hayan tenido una infección primaria clínicamente aparente. Las lesiones suelen aparecer en las comisuras bucales o junto a los labios. Generalmente el virus se activa desde los ganglios trigéminos. Los síntomas de los episodios recurrentes son menos graves, más localizados y de más breve duración que los del episodio primario. La faringitis herpética es un diagnóstico cada vez más frecuente en adultos jóvenes con faringitis. En los pacientes inmunodeprimidos puede aparecer una estomatitis grave por VHS similar a una gingivostomatitis primaria. ^{=(1, 8, 14, 21, 35, 38)}

La queratitis herpética: casi siempre está limitada a un solo ojo. Puede provocar una enfermedad recurrente que causa una cicatriz permanente, lesiones corneales y ceguera.



El panadizo herpético: es una infección de los dedos, y el herpes de los gladiadores es una infección de todo cuerpo. El virus inicia la infección a través de cortes o abrasiones en la piel. El panadizo herpético aparece frecuentemente en las enfermeras o médicos que atienden a pacientes con infecciones por VHS, en niños que se chupan el dedo, y en individuos que tienen infecciones genitales por VHS (Fig. Ex-I.4d). El herpes de los gladiadores aparece con frecuencia entre los practicantes de wrestling o rugby. Los niños con eccema activo pueden adquirir un eccema herpético. La enfermedad subyacente facilita la difusión de la infección por toda la piel, pudiendo llegar a las glándulas adrenales, hígado y otros órganos. ^{=(1,8)}

La encefalitis herpética: es una enfermedad aguda febril que acostumbra a estar provocada por VHS-1. Generalmente las lesiones se limitan a uno de los lóbulos temporales. La patología viral y la inmunopatología provocan la destrucción del lóbulo temporal y provocan la aparición de eritrocitos en el líquido cefalorraquídeo, convulsiones, anomalías neurológicas focales y otras características de encefalitis viral. El VHS es la causa viral más habitual de encefalitis esporádica, y genera una morbilidad y mortalidad significativas incluso en pacientes que reciben el tratamiento adecuado. La enfermedad se produce en todas las edades y en cualquier momento del año.



Fig. Ex-I.4c. Herpes oral.

Fig. Ex-I.4d. Panadizo herpético que generalmente se manifiesta en los dedos.

5. Epidemiología

El ser humano es el único reservorio natural conocido del virus herpes simple 1. ^{=(1,16)}

La infección primaria del VHS-1 ocurre sobre todo durante la infancia. Las tasas de infección son inversamente proporcionales al estrato socioeconómico. ^{=(1,16)}

El principal mecanismo de transmisión es el contacto directo con las secreciones infectadas. El VHS-1 se trasmite por saliva, cuando existen lesiones activas, también es frecuente la liberación viral en infectados asintomáticos. ^{=(1,16)}

La persistencia de la infección y la recurrencia de las lesiones son un fenómeno frecuente para el VHS-1 y por lo común se producen por reactivación endógena. ^{=(1,16)}

Los factores que la precipitan van desde la luz solar, el viento, traumatismos locales, fiebre, menstruaciones y hasta estrés emocional. La infección herpética recurrente en los labios se da entre el 15 y el 20% de los adultos jóvenes quienes presentaran en promedio 3 o 4 episodios en el año. ^{=(1,16)}



Se estima que el 90% de los adultos en la quinta década de su vida presentarán anticuerpos contra alguno de los dos tipos de herpes simple. En condiciones de hacinamiento se considera que del 80-100% de la población presentarán anticuerpos antes de concluir la tercera década de la vida, mientras que en condiciones higiénicas óptimas sólo del 30-50% de los individuos comparables de la misma edad presentarán seroconversión. ^{=(1, 16)}

El riesgo de seroconvertir en adultos es de 1.6:100 cada año para VHS-1, con diferencias según la distribución local de los casos seroprevalentes. ^{=(1, 16)}

6. Diagnóstico

El diagnóstico, tanto si se trata de la infección primaria o recurrente, debe confirmarse por cultivo del virus en células epiteliales y de otros tipos, prueba altamente específica y muy sensible; por inmunofluorescencia directa con anticuerpos monoclonales (IFAT) o tinción con inmunoperoxidasa. La prueba de Tzanck, es también una alternativa válida, pero se debe tener en cuenta que es una prueba moderadamente sensible y no específica que identifica el efecto citopatogénico del virus, pero no su tipo. Por serología (ELISA, IFAT, Fijación de Complemento) se pueden detectar anticuerpos específicos, totales G y M. Recientemente se han desarrollado técnicas para detectar el ácido nucleico, como la hibridación y la PCR. ^{=(1, 5, 7, 8)}

7. Profilaxis y tratamiento

La prevención es muy difícil desde el momento en que el virus puede contagiarse incluso a partir de personas infectadas que no presentan síntomas. Sin embargo, evitando el contacto directo con una lesión abierta rebajamos el riesgo de infección. ^{=(1, 9)}

El herpes no tiene cura. Una vez que el virus entra al cuerpo y se instala dentro de las células nerviosas, no puede ser eliminado. Sin embargo, las llagas herpéticas se pueden tratar. El tratamiento puede acelerar el proceso de curación, reducir el dolor y retrasar o prevenir brotes recurrentes. Habitualmente, el tratamiento se utiliza sólo durante el brote. ^{=(1, 9)}

Esto se llama "terapia episódica." En las personas con el sistema inmunológico debilitado, los brotes pueden ser muy frecuentes y podrían requerir de un tratamiento a largo plazo para prevenir las recurrencias. Esto se llama "terapia supresiva." ^{=(1, 9)}

a) Primoinfección herpética: Para aliviar el dolor se usan los analgésicos, como el acetaminofén con codeína, o la aspirina. Se inicia un antiviral, como el aciclovir y recientemente el valaciclovir, hasta que la lesión desaparezca. Si la infección es muy grave y amerita la hospitalización, el aciclovir se administra por vía intravenosa, hasta la recuperación del enfermo. ^{=(1, 9)}

Por lo general los antibióticos no son necesarios, a menos que el material local sea purulento o su cultivo sea positivo para *Streptococcus* o *Staphylococcus*. ^{=(1, 9)}

Cuando las lesiones dérmicas son primarias, es útil el aciclovir tópico, en ungüento cada 4 horas. ^{=(1, 9)}

b) Herpes simple orofacial recurrente: En pacientes inmunocompetentes se autorresuelve en 7-10 días. Dado que el aciclovir inhibe la timidin cinasa que interviene en la replicación del virus y dicha replicación se produce en el ganglio sensitivo de drenaje, las pomadas de aciclovir no son efectivas. Podemos aplicar antisépticos locales. Para facilitar el secado de



las lesiones y proporcionar alivio sintomático se sugiere el uso de acetato de aluminio (solución de Burow) en compresas tibias. ^{=(1,9)}

El aciclovir, por vía oral se utiliza para control de la recaída y para prevenirla. ^{=(1,9)}

c) Herpes simple en pacientes inmunodeprimidos: Aciclovir endovenoso 750 mg/kg/día durante 7 días. ^{=(1,9)}

Recomendaciones.

Durante los brotes es importante mantener las llagas y el área alrededor de las mismas lo más secas y limpias posibles. Esto ayudará al proceso de curación natural. La mayoría de las cremas y lociones no ayudan y hasta podrían irritar el área. ^{=(1,9)}

Los aminoácidos lisina y arginina han mostrado un papel en los brotes herpéticos. La lisina puede ayudar a controlar los brotes herpéticos. Por otro lado, la arginina puede empeorar los brotes herpéticos. ^{=(1,9)}

Los alimentos que son ricos en lisina, y pobres en contenido de arginina, podrían ayudar al control del herpes oral. El pescado, el pollo, la carne de res, la leche, los frijoles y la mayoría de las frutas y vegetales, tienen más lisina que arginina. La gelatina, el chocolate, el coco, la avena, el maní o cacahuete, la soya y el germen de trigo tienen más arginina que lisina. ^{=(1,9)}



II. Virus del Sarampión

1. Antecedentes Históricos

Hay referencias de la enfermedad del sarampión desde el siglo VII de nuestra era. ^(1, 11)

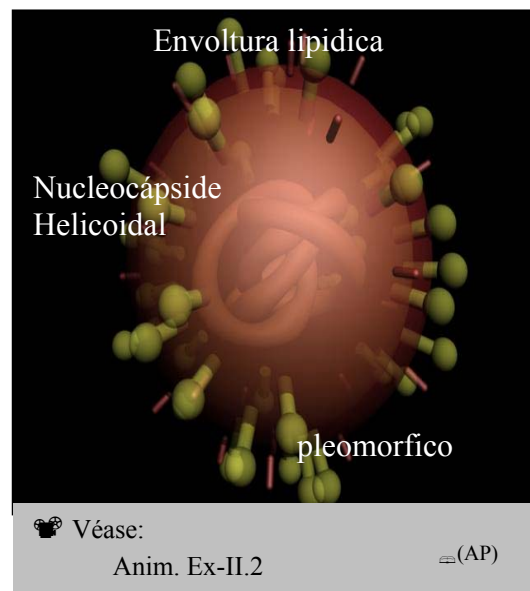
Los primeros escritos sobre el sarampión son atribuidos a Abu Beckr, médico persa del siglo X también conocido como Rhazes, que se refirió al sarampión como un hasbah lo cual significa erupción en árabe. La identificación del virus del sarampión como agente causante de la enfermedad fue descrito por primera vez en 1911, cuando secreciones filtradas de la vía respiratoria de pacientes con sarampión fueron inoculadas en monos macacos y causaron síntomas del sarampión en ellos. ^(1, 11)

En 1946, Peter Panum describió su período de incubación y la inmunidad vitalicia del virus. En 1954, Enders y Peebles pudieron aislar el virus y adaptarlo para su crecimiento in vitro en varias líneas celulares y tejido renal de humano y primates. En 1960 el exantema, con fiebre elevada, tos, conjuntivitis y rinitis afectaba a más del 90 % de la población de menos de 20 años. ^(1, 11)

En 1963 se aprobó la primera vacuna atenuada (cepa Edmonston B) para su uso en Estados Unidos. Desde que empezó el uso de la vacuna en 1993, se han descrito menos de 1,000 casos. En el ámbito mundial, en las poblaciones sin vacunar el sarampión sigue siendo una de las causas más importantes de morbilidad (30 a 40 millones de casos al año) y mortalidad (1 a 2 millones al año). ^(1, 11)

2. Descripción

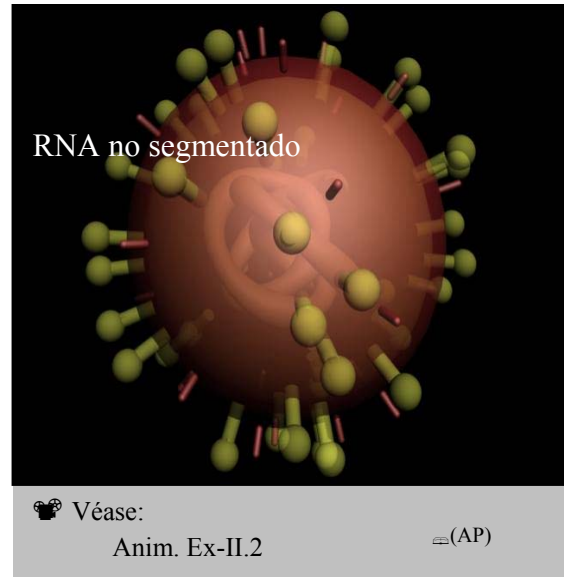
- Familia: Paramixoviridae
- Género: Morbillivirus
- Envoltura lipídica
- Nucleocápside helicoidal
- 100 a 200 nm de diámetro.
- Pleomorfo



^(1, 2, 6, 11, 18)



- RNA no segmentado (-).
- 6 proteínas principales estructurales
- Complejo con el RNA
 - Fosfoproteína (P)
 - Proteína larga polimerasa (L)
 - Proteína de la nucleocápside (N)
- Membrana viral:
 - Hemaglutinina (H)
 - Fusión (F)
 - Matriz (M)
- Antígeno V presente en la superficie viral
- Antígeno NP estructura filiforme del componente externo



3. Patogénesis 🌀

La vía de entrada al hospedero del virus del sarampión es la vía respiratoria se transmite a través del aire mediante secreciones, particularmente gotitas de flügge que se expelen normalmente al hablar, por tanto, se contagia de persona a persona y en el periodo prodrómico, el individuo es infectante, prolongándose el periodo de contagio hasta los primeros 4 días del exantema, considerando el primer día, cuando aparece la primera lesión cutánea. Es más frecuente entre los 3 y 5 años de edad. Este virus sólo cuenta con un serotipo, pero su infectividad es sumamente elevada, ya que por medio de sus proteínas de superficie **F** fusiona las células del epitelio respiratorio, dando lugar a células gigantes. Como resultado de ello, el virus puede pasar de una célula a otra y escapar del control inmunológico. =(1, 4, 11)

Normalmente la infección provoca la lisis celular, aunque en determinados tipos de células (células de cerebro) pueden aparecer **infecciones persistentes** sin destrucción celular. =(1, 4, 11)

El virus del sarampión invade e infecta las células o tejidos epiteliales de la vía respiratoria, se replica y rápidamente invade el sistema circulatorio, produciendo viremia, con lo que se disemina por todo el cuerpo; otros sitios de replicación en las primeras etapas son las conjuntivas, las paredes intestinales, la mucosa de las vías urinarias, el sistema fagocítico mononuclear, las paredes de los vasos sanguíneos y el sistema nervioso central. =(1, 4, 11)

Las lesiones exantemáticas, hasta donde se sabe, son producidas por alteraciones en el lecho capilar. El exantema está provocado por la respuesta de los linfocitos T a las células epiteliales infectadas por el virus que revisten los capilares. =(1, 4, 11)

El daño en los tejidos de la vía respiratoria facilita la invasión bacteriana secundaria, teniendo como complicación una bronconeumonía bacteriana posterior a una neumonía intersticial viral o bronquiolitis. =(1, 4, 11)



Como consecuencia a una viremia en sistema nervioso central, puede presentarse una encefalitis sarampionosa caracterizada por un edema congestivo, hemorragias petequiales difusas con un severo ataque a las células neuronales, llevándolas a estados degenerativos, se produce una reacción inflamatoria importante con aumento de la microglia y peculiarmente un infiltrado perivascular linfocitario. ^{=(1, 4, 11)}

La inmunidad mediada por la células es esencial para controlar la infección; los anticuerpos no bastan debido a la capacidad del virus del sarampión para extenderse de célula a célula. El sarampión y sus complicaciones son más graves para los adolescentes y adultos jóvenes. ^{=(1, 4, 11)}

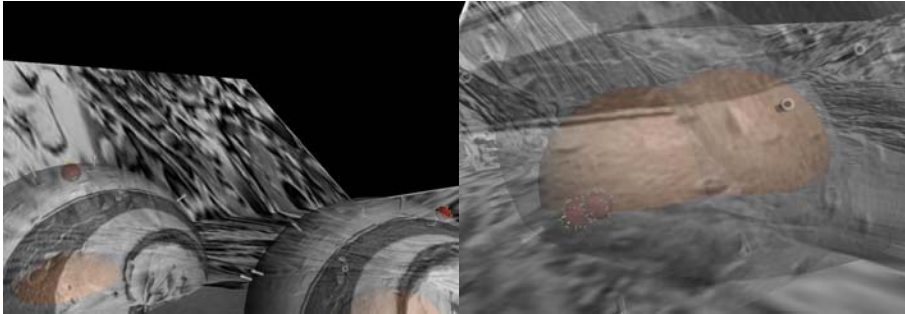


Fig. Ex-II.3. Representación del mecanismo patogénico del virus del Sarampión. Véase anim. Ex-II.3. ^{=(AP)}

4. Cuadro clínico

El sarampión es una enfermedad febril grave. El período de incubación dura de 7 a 13 días y el pródromo empieza con fiebre elevada y TCR y F (tos, conjuntivitis, rinitis y fotofobia). En ese momento es cuando es más infecciosa la enfermedad. ^{=(1, 11, 18)}

Al cabo de dos días de enfermedad, aparecen las típicas lesiones de las membranas mucosas conocidas como manchas de Koplik. Casi siempre aparecen en la mucosa bucal, al lado de los molares, aunque también pueden aparecer en otras membranas mucosas incluidas las conjuntivas y la vagina. Estas lesiones, que duran de 24 a 48 horas, suelen ser pequeñas (1 a 2 mm), y se describen como granos de sal rodeados por un halo rojizo. Su aparición en la boca permite establecer el diagnóstico del sarampión con toda certeza. ^{=(1, 11, 18)}



Fig. Ex-II.4a Manchas de Koplik ⁼⁽¹¹⁾

Al cabo de 12 a 24 horas de la aparición de las manchas de Koplik, empieza a aparecer el exantema del sarampión iniciándose detrás del pabellón auricular (oreja) y en el borde de cuero cabelludo; se disemina a cara, cuello, tronco, brazos, piernas y se extiende por todo cuerpo. El exantema es maculopapuloso y habitualmente muy extenso, y frecuentemente las lesiones confluyen. El exantema, que tarda de uno a dos días en cubrir todo el cuerpo, desaparece por el mismo orden con que apareció por todo el cuerpo. La fiebre es más elevada y el paciente se siente más débil el día que aparece el exantema. ^{=(1, 11, 18)}



La neumonía, que también puede ser una complicación grave, justifica el 60% de las muertes causadas por el sarampión. La mortalidad asociada a la neumonía, igual que la incidencia de las otras complicaciones relacionadas con el sarampión, es mayor en caso de malnutrición, y es inversamente proporcional a la edad. En los pacientes con neumonía provocada por el virus del sarampión es frecuente que aparezca una infección bacteriana secundaria. ^(1, 11, 18)

Una de las complicaciones más temidas del sarampión es la encefalitis, que puede llegar a afectar hasta el 0.5 % de los infectados y ser mortal en el 15 % de los casos. Raramente la encefalitis aparece durante la fase aguda de la enfermedad, sino que acostumbra a aparecer de 7 a 10 días después de iniciarse ésta. ^(1, 11, 18)



Fig. Ex-II.4b Exantemas maculopapuloso ⁽¹⁸⁾

5. Epidemiología

El reservorio del virus del sarampión es el humano, el virus del sarampión se localiza por todo el mundo con un patrón estacional, máximo al final del invierno y primavera. La vía de entrada al hospedero del virus del sarampión es la vía respiratoria se transmite a través del aire mediante secreciones, particularmente gotitas de flügge que se expelen normalmente al hablar, por tanto, se contagia de persona a persona. ^(1, 11, 16)

El sarampión es una de las causas principales de morbilidad y mortalidad en los niños. Se considera que el número de decesos por sarampión en niños es de aproximadamente 900,000 por año, localizados principalmente en África y Asia. ^(1, 11, 16)

La mortalidad aumenta gradualmente en niños desnutridos, si bien se considera que la vacuna contra el sarampión es una de las más efectivas y da los mejores resultados costo-beneficio, estudios serológicos indican que la inmunidad inducida podría ser menos protectora y menos duradera que la inmunidad conferida por la infección natural. ^(1, 11, 16)



Fig. Ex-II.5. Expulsión de virus a través de aerosol.

anim Ex-II.5 ^(AP)

Dentro de las medidas de erradicación están:

1. Vigilancia epidemiológica minuciosa.
2. Campaña de vacunación con indicaciones de dar una segunda dosis de la vacuna triple viral a los niños nacidos durante los años 1990, 1991, 1992 y 1993. ^(1, 11, 16)



En México, al cierre de 2003 se reportaron 44 casos de sarampión, el sarampión fue una de las enfermedades introducidas en México durante la conquista. ^{=(1, 11, 16)}

Una de las complicaciones graves del sarampión es la neumonía, la cual justifica que el 60% de las muertes causadas por el sarampión sean por esta causa. La mortalidad asociada a la neumonía, igual que la incidencia de las otras complicaciones relacionadas con el sarampión, es mayor en caso de malnutrición, y es inversamente proporcional a la edad. En los pacientes con neumonía provocada por el virus del sarampión es frecuente que aparezca una infección bacteriana secundaria. ^{=(1, 11, 16)}

Un cambio importante en los últimos años en la epidemiología del sarampión, es el aumento en la proporción de casos en niños menores de un año. Una posible explicación es que las madres de estos niños probablemente no presentaron la enfermedad y, por lo tanto, la transmisión transplacentaria de anticuerpos neutralizantes puede ser menor; por ello se ha recomendado que en países con tasas altas de morbilidad y mortalidad por el sarampión, la vacuna se administre desde los nueve meses de edad. Los títulos de anticuerpos anti-sarampión en mujeres vacunadas son más bajos que los de mujeres que presentaron la infección, y los hijos de estas mujeres reciben títulos de anticuerpos neutralizantes más bajos que los de las mujeres que presentaron la enfermedad. ^{=(1, 11, 16)}

6. Diagnóstico

Las manifestaciones clínicas del sarampión acostumbran a ser tan características que raramente se necesitan pruebas de laboratorio para establecer el diagnóstico. El aislamiento es más frecuente en cultivos celulares, puede crecer en células linfoides y linfoblastoides humanas, pulmón embrionario humano, de conjuntiva, riñón, intestino, piel, músculo, prepucio y células de útero, fibroblastos de embrión de pollo, cultivos de fibroblastos diploides de pulmón humano (WI-38-MRC5), células de riñón y testículos de mono. Las líneas celulares (VERO, Hep-2, KB y HeLa) también soportan el crecimiento del virus. Se recomienda intentar su aislamiento a partir de secreciones de la vía respiratoria, orina, sangre y tejido cerebral. Lo mejor es recoger muestras respiratorias y de sangre durante la fase prodrómica y hasta 1-2 días tras la aparición del exantema. ^{=(1, 5, 7, 11)}

La determinación de anticuerpos para el virus del Sarampión se realiza por cualquier prueba serológica estándar: ELISA, RIA, Inhibición de la Hemaglutinación. El antígeno del sarampión se puede detectar con inmunofluorescencia en las células faríngeas o sedimento urinario, pero generalmente no se dispone de esta prueba. ^{=(1, 5, 7, 11)}

En células obtenidas de las vías respiratorias superior y del sedimento urinario, teñidas con Giemsa, se pueden observar los efectos citopatológicos característicos, incluyendo células gigantes multinucleadas con cuerpos de inclusión citoplasmático y nuclear. ^{=(1, 5, 7, 11)}

Cuando el exantema aún está presente se pueden detectar los anticuerpos, especialmente inmunoglobulina IgM. La infección del sarampión se puede confirmar detectando la seroconversión o por un incremento al cuádruple del título de anticuerpos específicos contra el sarampión, entre el suero obtenido durante la fase aguda y el de la fase de convalecencia. ^{=(1, 5, 7, 11)}



7. Profilaxis y tratamiento

La vacuna atenuada del sarampión, que se utiliza desde 1963, es la responsable de una reducción significativa de la incidencia del sarampión. Actualmente se están utilizando las cepas Schwartz o Moraten de la vacuna original Edmonston B. La vacuna atenuada se administra a todos los niños a los 2 años de edad, combinada con las vacunas de parotiditis y rubéola (vacuna SPR o MMR) en dos dosis la primera dosis al año de edad y la segunda dosis a los 6 años de edad. ^(1, 10, 11)

A pesar de que la inmunización es eficaz en más del 95% de los individuos vacunados, se aconseja una revacunación en todos los niños antes de que entren en las escuelas. Una vacuna de virus de sarampión inactivados, que se introdujo en 1963, no ofrecía protección adecuada y, por tanto, se dejó de utilizar porque quienes la recibían tenían un riesgo mayor de padecer un sarampión atípico grave si se infectaban. ^(1, 10, 11)

Los individuos sensibles expuestos inmunocomprometidos deben recibir una inmunoglobulina para reducir el riesgo y la gravedad de la enfermedad clínica. Este producto es más eficaz si se administra en el plazo de 6 días tras el contagio. No existe ningún tratamiento antiviral específico contra el sarampión. ^(1, 10, 11)

El tratamiento es sintomático, se encamina al control de la fiebre y de la tos. Se debe evitar la ingestión de ácido acetilsalicílico o jarabes que contengan codeína, en niños menores de 12 años de edad. Deben administrarse abundantes líquidos y una alimentación adecuada. ^(1, 10, 11)

Reacciones adversas.

Fiebre, erupción, síntomas articulares, trombocitopenia, parotiditis, encefalopatía, sordera. Profilaxis posterior a la exposición. ^(1, 10, 11)

La vacuna del sarampión da protección permanente y puede evitar la enfermedad si se administra 72 horas después de la exposición. La inmunoglobulina G (IgG), puede evitar o modificar la enfermedad y proporcionar protección temporal si se administra en los seis días posteriores a la exposición. La dosis es de 0.25 mL/Kg de peso (máximo 15mL) intramuscular. ^(1, 10, 11)

La IgG está indicada para contactos domésticos susceptibles de pacientes con sarampión, en particular los contactos menores de un año de edad. Si el niño tiene doce meses o más, se recomienda la vacunación con la vacuna viral. La IgG no debe utilizarse para controlar los brotes de sarampión. ^(1, 10, 11)

Contraindicaciones y precauciones para la vacunación.

Las personas que han sufrido una reacción alérgica grave (urticaria, inflamación de boca y garganta, respiración, hipotensión, choque) después de una dosis previa de vacuna contra el sarampión, o a un componente de dicha vacuna (gelatina, neomicina), en general no deben vacunarse. ^(1, 10, 11)

Tanto el virus del sarampión como el de la parotiditis, se cultivan en fibroblastos de embrión de pollo. Sin embargo, la información sugiere que las reacciones anafilácticas a ambas vacunas no están asociadas a hipersensibilidad a los antígenos del huevo, sino a otros componentes (como la gelatina). El riesgo de sufrir reacciones graves entre personas alérgicas al huevo después de recibir estas vacunas es extremadamente bajo. ^(1, 10, 11)



Las mujeres embarazadas no deben recibir la vacuna de sarampión. Debe evitarse el embarazo un mes después de recibir dicha vacuna y tres meses después. El contacto estrecho con mujeres embarazadas NO es una contraindicación para vacunar al contacto. La lactancia NO es una contraindicación para la inmunización de la mujer o del niño. ^{=(1, 10, 11)}
Los pacientes que presenten un inmunocompromiso serio no deben recibir la vacuna. ^{=(1, 10, 11)}



Fig. Ex-II.7. Vacuna y vacunación contra el virus del sarampión.

⁼⁽¹⁸⁾



III. Virus de la Rubéola

1. Antecedentes Históricos

La rubéola es uno de los cinco exantemas clásicos de la infancia, siendo los otros cuatro el sarampión, roséola, eritema infeccioso y la viruela. Los médicos alemanes fueron los primeros que distinguieron la rubéola, que en latín significa «rojo pequeño», del sarampión y otros exantemas; por eso el nombre común de la enfermedad es sarampión alemán. ^(1, 13)

En 1941, un oftalmólogo australiano, Norman McAlister Gregg, descubrió que la infección materna de la rubéola era la causa de las cataratas congénitas. Desde entonces la infección materna por rubéola se ha relacionado con otras malformaciones congénitas graves. Este hallazgo estimuló el desarrollo de un programa único para vacunar a los niños e impedir la infección de las mujeres embarazadas y los recién nacidos. ^(1, 13)

El virus de la rubéola fue aislado por primera vez en 1962 por Parkman en células de riñón de mono y en células amnióticas humanas. ^(1, 13)

2. Descripción

^(1, 2, 6, 7)

- Familia: Togaviridae
- Género: Rubivirus
- Esférico 60 nm de diámetro
- Envuelto doble capa lipídica
- Glicoproteínas de membrana
- Nucleocápside helicoidal

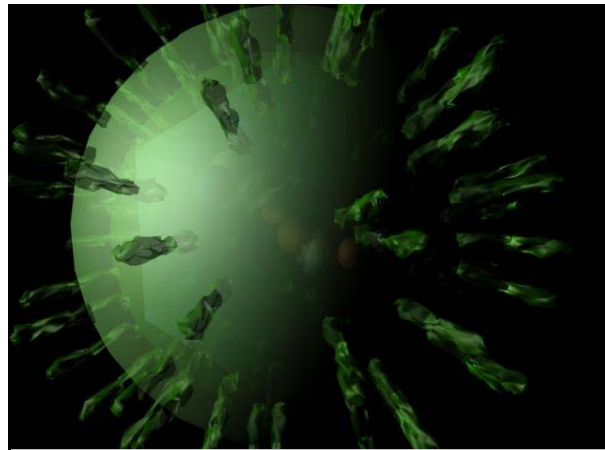


Fig. Ex-III-2  anim Ex-III.2

^(AP)



- Proteína C no glicosilada
- Presenta hemaglutinina
- RNA monocatenario (+)
 - 5' CAP
- Proteínas NS (no estructurales)
 - C
 - E2 (a y b)
 - E1
 - Poly A 3'

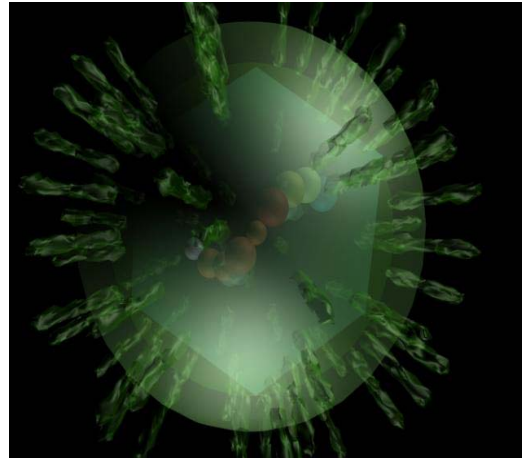


Fig. Ex-III-2

anim Ex-III.2

=(AP)

3. Patogénesis

Los humanos son el único hospedador de la rubéola. El virus se transmite de persona a persona con las secreciones respiratorias, a través de estornudos, tos o el contacto con superficies contaminadas (pañuelos, vasos, o manos) y generalmente se adquiere durante la infancia, provoca una enfermedad asintomática, solamente existe un serotipo. La difusión del virus antes de que aparezcan los síntomas o en ausencia de ellos, en condiciones de elevada densidad de población como las que se dan en las guarderías, facilitan el contagio. ⁽¹⁾

La rubéola infecta la vía respiratoria superior, pasa a la sangre atacando a los glóbulos blancos uniéndose a su receptor específico CD46 y SLAM (Molécula de Señal de Activación de Linfocitos), que a su vez transmiten la infección a las vías respiratorias, la piel y después se extiende hasta los ganglios linfáticos locales, lo que coincide con un período de linfadenopatía. Esta fase va seguida por el establecimiento de una viremia que disemina el virus por todo el cuerpo. El resultado es la infección de otros tejidos y un exantema moderado característico. ⁽¹⁾

La replicación del virus es intracitoplasmática y madura mediante la liberación de viriones a través de vesículas, por gemación de una zona de la membrana citoplasmática. El período prodrómico dura aproximadamente dos semanas. Una vez que se padece la enfermedad, el paciente adquiere inmunidad permanente, por lo que no vuelve a ser atacado por el virus. ⁽¹⁾



Fig. Ex-III.3a Expulsión de virus a través de aerosol.

anim Ex-III.3a. =(AP)



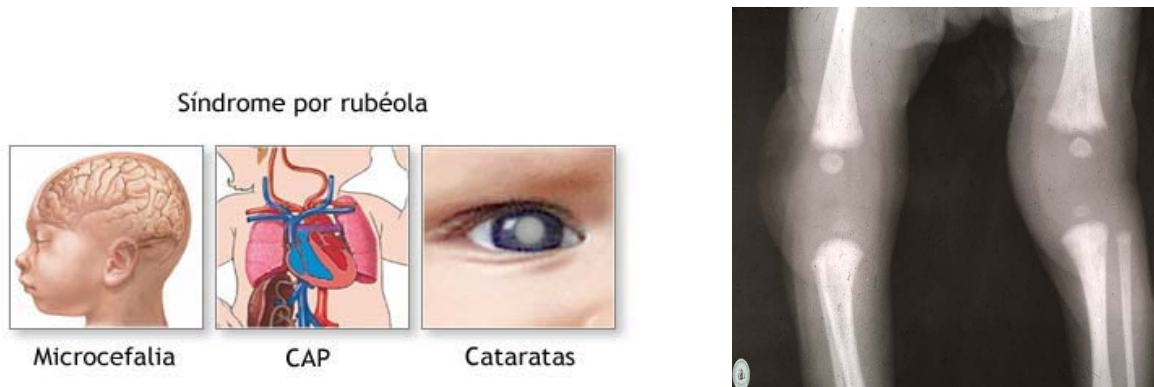
Infección congénita.

La infección por rubéola en una mujer embarazada puede provocar malformaciones congénitas graves en su hijo. Si la madre no tiene anticuerpos el virus se puede replicar en la placenta y transmitirse a la sangre fetal y, por tanto, a todo el feto. La rubéola se puede multiplicar en la mayoría de tejidos del feto. Puede que el virus no sea citolítico, pero el crecimiento, mitosis y estructura cromosómica normales de las células del feto pueden alterarse con la infección. ⁽¹⁾

Las alteraciones pueden consistir en desarrollos inadecuados del feto, recién nacidos de pequeño tamaño y efectos teratógenos asociados a la rubéola congénita. La naturaleza de este trastorno está determinada por:

- a) el tejido afectado.
- b) la fase de desarrollo interrumpida. ⁽¹⁾

El virus puede persistir en ciertos tejidos como el cristalino del ojo, durante 3 a 4 años, y se puede difundir hasta un año después de nacer. La presencia del virus durante la maduración de la respuesta inmunitaria del recién nacido incluso puede tener un efecto de tolerancia sobre el sistema, impidiendo la eliminación eficaz del virus tras su nacimiento. En el recién nacido o lactante también pueden aparecer complejos inmunitarios que sigan provocando anomalías clínicas. ⁽¹⁾

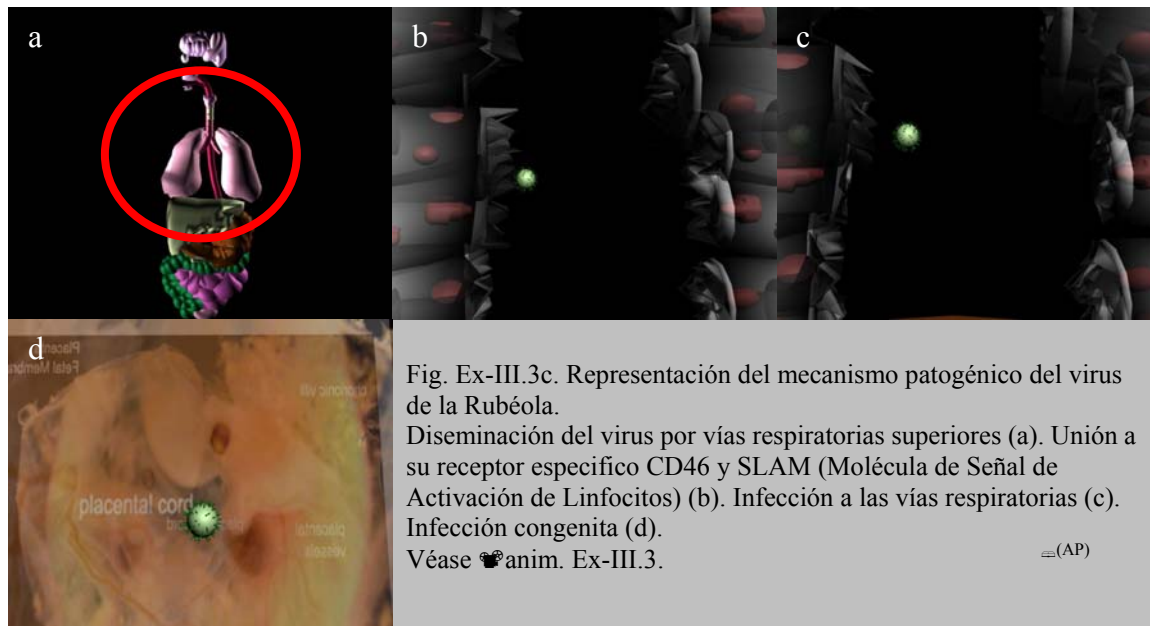


ADAM.

Fig. Ex-III.3b. Malformaciones congénitas del virus de la Rubéola.

anim Ex-III.3.

⁽¹²⁾



4. Cuadro clínico

Normalmente en los niños la rubéola es una enfermedad benigna. Tras un período de incubación de 14 a 21 días, los síntomas que aparecen son:

- Adultos: la enfermedad puede ser más grave con problemas como dolor óseo y articular (artralgia y artritis) y (raramente) trombocitopenia o encefalopatía postinfección, la enfermedad generalmente comienza con fiebre leve, dolor de cabeza, malestar general y, a veces, conjuntivitis. ^(1, 10, 18)
- Niños: Habitualmente presentan pocos síntomas generales, aproximadamente al 5º día de iniciados esos síntomas, aparecen pequeñas y finas manchas rosadas difusas que pueden confundirse con sarampión o escarlatina. Se inician en la cara y, después de un día, se generalizan a todo el cuerpo, manteniéndose durante alrededor de tres días, o bien no los muestra. ^(1, 10, 18)

El signo más característico de la enfermedad se presenta antes de la erupción, como ganglios hinchados detrás de la orejas y en la zona del cuello. Cerca de la mitad de las personas infectadas no presentan síntomas clínicos ni erupción. ^(1, 10, 18)

Los efectos inmunopatológicos resultantes de la inmunidad mediada por células y las reacciones de hipersensibilidad pueden ser la causa principal de las formas más graves de rubéola en los adultos. ^(1, 10, 18)

La enfermedad congénita es el cuadro más grave de la infección de la rubéola. El feto corre un riesgo máximo hasta la vigésima semana de embarazo. La inmunidad materna frente al virus resultante del contagio previo o de la vacunación impide la transmisión del virus al feto. Las manifestaciones más habituales de la infección congénita por rubéola son cataratas, retraso mental y sordera. En los niños afectados, la mortalidad en el útero y durante el primer año tras el nacimiento es elevada. ^(1, 10, 18)



Efectos oftalmológicos de la rubéola.

La infección por el virus de la rubéola puede dañar el ojo como resultado una catarata (opacidad en el lente intraocular), éste es uno de los signos típicos de rubéola congénita, uno o ambos ojos pueden estar afectados. Algunas veces pueden aparecer microftalmos (ojos pequeños anormales uno o ambos) o se puede presentar la retinopatía pigmentaria, la cual es muy común en niños con rubéola congénita. Los defectos oculares se presenta en 30 al 60% de los pacientes afectados por la rubéola. ^{=(1, 10, 18)}

Microftalmo: se asocia a menudo con la cataratas. ^{=(1, 10, 18)}

Tabla Ex-1. Resumen de anomalías presentados en la Rubéola congénita.

Momento de infección	Riesgo de anomalías congénitas	Anomalías más comunes
Hasta 8 semanas	40-60 %	Múltiples defectos congénitos y/o aborto espontáneo
9 – 12 semanas	30-35 %	Defecto único Enfermedad cardíaca Sordera congénita
12 – 16 semanas	10 %	Defecto único sordera



Fig. Ex-III.4. Cuadro clínico de la enfermedad de la Rubéola.
Véase anim. Ex-III.4. ^{=(12, 16)}

5. Epidemiología

Los humanos son el único hospedador de la rubéola principalmente niños de 3 a 10 años de edad. El virus se transmite de persona a persona con las secreciones respiratorias, a través de estornudos, tos o el contacto con superficies contaminadas, provoca una enfermedad asintomática, solamente existe un serotipo. ^{=(1, 18)}

La rubéola es una enfermedad extendida en todo el mundo. La epidemiología varía según los países y el clima, la densidad de población y las oportunidades para la reintroducción del virus. La mayor incidencia de la enfermedad en nuestro entorno, ocurre a finales de invierno y en primavera. ^{=(1, 18)}



La vacuna ha motivado, en determinadas circunstancias, el incremento de casos en personas adultas, por lo tanto ha modificado la epidemiología de la enfermedad, que se ha reducido a brotes esporádicos aislados. A pesar de que la vacuna confiere una protección del 95%, no se ha conseguido eliminar todos los casos. En la actualidad el grado de susceptibilidad a la infección se estima en un 2 ó 3% en las personas adultas. Aproximadamente el 20% de las mujeres en edad reproductora escapan a la infección durante la infancia y son susceptibles de padecerla a menos que se vacunen. Se pueden realizar análisis a las futuras madres para comprobar si tienen anticuerpos contra la rubéola. Desde que se desarrolló la vacuna la incidencia de la rubéola y la rubéola congénita se ha descendido por debajo de 1 y 0.1 por 100,000 embarazos respectivamente. ^{=(1, 18)}

Incidencia en México. Las encuestas seroepidemiológicas realizadas en México, de 1968 a 1974 en mujeres mayores de 15 años, en población urbana, evidenciaron anticuerpos contra rubéola entre 88 y 100% con una media de 90% para todo el país. En otro estudio que se realizó de 1987 a 1988 se incluyeron 24,331 mujeres entre 10 y 44 años de edad, procedentes de las 32 entidades federativas; la frecuencia de seropositivas fue de 79.9%, con variaciones en los diferentes estados y mayor proporción de seropositivas en población urbana (82.4%) en contraste con 76.6% en el área rural. Esta encuesta reveló menor seropositividad que la referida en 1974, lo cual probablemente esté en relación con una muestra más representativa de la población, que incluyó mujeres del área tanto urbana como rural. En México el Compendio Estadístico de Morbilidad SSA informa para 1994 una tasa de morbilidad por rubéola de 60/100 000 individuos. ^{=(1, 18)}

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, se ha estimado que hay 300,000 bebés afectados por rubéola materna cada año. La rubéola congénita es prevenible con la vacunación, es necesario vacunar no solo a las madres o las mujeres en edad fértil, sino a los niños (de ambos sexos) o personas que puedan transmitir el virus. El 95 % de los niños vacunados desarrollan anticuerpos que reducen la aparición del virus. ^{=(1, 18)}

6. Diagnóstico

Es muy fácil confundir la rubéola con el sarampión o la escarlatina. Por esta razón, para obtener un diagnóstico claro se deben tomar muestras de secreciones de la faringe o de sangre, para confirmación de la enfermedad a través de estudios de laboratorio. Es importante tomar las muestras lo antes posible, especialmente en los casos de mujeres embarazadas. ^{=(1, 5, 7, 8)}

Habitualmente el diagnóstico se confirma por la presencia de IgM específica antirubéola. También se utiliza un incremento del cuádruple, del título de anticuerpos IgG entre los sueros de la fase aguda y de la fase convaleciente, para detectar una infección reciente. Los anticuerpos contra la rubéola se analizan al principio del embarazo para determinar el estado inmunitario de la mujer; en muchos estados este análisis es obligatorio. ^{=(1, 5, 7, 8)}

Cuando es necesario el aislamiento del virus de la rubéola común se hace aislamiento viral a partir de nasofaringe o de heces fecales, o bien, a partir de la demostración de anticuerpos específicos con pruebas de Inhibición de la Hemaglutinación, Neutralización, ELISA y Reacción de Fijación de Complemento o Inmunofluorescencia. Para el aislamiento viral se recomienda el uso de cultivos celulares de células de riñón de mono verde africano o en determinadas líneas celulares como las Vero y RK13. ^{=(1, 5, 7, 8)}



Las dos técnicas más empleadas de cirugía para la rubéola congénita son:

- Lensectomía (extracción completa del cristalino).
- Extracción del cristalino e implante de lente intraocular. ^{=(1, 5, 7, 8)}

7. Profilaxis y tratamiento

La vacuna contra la rubéola se encuentra entre el esquema de vacunación. Esta vacuna, llamada trivalente (contra rubéola, sarampión y parotiditis), se aplica al año de edad y se refuerza durante el primer año de Educación Básica con una vacuna divalente (contra sarampión y rubéola). La vacunación estimula tanto la inmunidad humoral como la celular. La razón principal del programa de vacunación de rubéola es prevenir la infección congénita reduciendo el número de personas sensibles en la población, especialmente niños; en consecuencia, existen menos madres seronegativas y menos probabilidades de que se expongan al virus por contacto con los niños. Puesto que solamente existe un serotipo de rubéola y los humanos son el único reservorio, la vacunación de una gran proporción de la población puede reducir significativamente la probabilidad de contagio con el virus. ^{=(1, 9)}

El control de la rubéola es importante ya que, si afecta a la mujer embarazada durante el primer trimestre de gestación, existe entre un 80% y un 90% de probabilidad de que el feto nazca con una malformación congénita, que puede hacerse evidente al momento de nacer o luego de 2 o más años. También puede producirse aborto espontáneo o muerte intrauterina. ^{=(1, 9)}

El riesgo desciende a un 10% aproximadamente, si la embarazada se infecta en la semana 16; y es raro que se produzcan malformaciones si la infección se produce después de la semana 20. Este cuadro, conocido como Síndrome de Rubéola Congénita (SRC), puede ocasionar una o más anomalías en el niño, como sordera, ceguera, malformaciones cardíacas y retraso mental, entre otras. ^{=(1, 9)}

La única manera de hacer el diagnóstico es determinar IgM, porque estos anticuerpos no atraviesan la barrera placentaria, por lo que si tiene IgM específico contra el virus de la rubéola ya es un dato significativo de rubéola congénita. ^{=(1, 9)}

Conductas.

En la rubéola congénita lo ideal es que toda mujer haya tenido experiencia inmunológica con el virus de la rubéola, porque esto previene el cuadro y las consecuencias de la rubéola congénita. Si se infecta durante el embarazo, puede decidirse si se continúa o se interrumpe el embarazo. ^{=(1, 9)}



Fig. Ex-III.7 Profilaxis contra la Rubéola. ^{=(10, 20)}



IV. Virus de la Varicela

1. Antecedentes Históricos

El Virus de la Varicela-Zoster (VVZ) provoca la varicela, y cuando recurre provoca herpes zoster o zona. El VVZ comparte muchas características con el

Virus Herpes Simple (VHS), incluyendo:

- Su capacidad para establecer infecciones latentes en las neuronas e infecciones recurrentes.
- La importancia de la inmunidad mediada por células para controlar y evitar una infección grave.
- Las lesiones vesiculares características.

Igual que el VHS, el VVZ es sensible a los fármacos antivirales. ^{=(1, 12)}

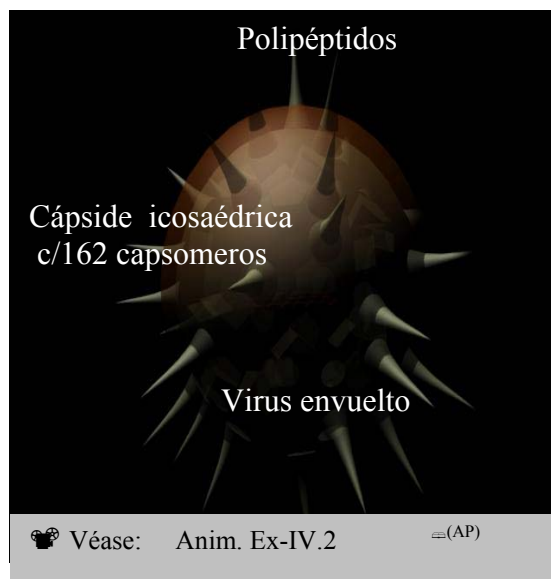
El herpes zoster, llamado también "culebrilla", es una erupción vesicular aguda muy dolorosa, producida por la activación endógena del virus que causa la varicela. ^{=(1, 12)}

Si bien la enfermedad era conocida desde la antigüedad por los griegos con el nombre de "zoster" o "zona", (Zoster, la correa usada por el guerrero para sostener su armadura. En el caso de las damas, Zona, el corsé, cuyo propósito principal era decorativo) no es sino hasta 1852 cuando Moore señaló por primera vez, su identidad epidemiológica con la varicela y más de un siglo después, en 1976, Weller y colaboradores establecieron la similitud etiológica de las dos enfermedades, al comprobar que los virus recuperados de ambas eran idénticos.

2. Descripción

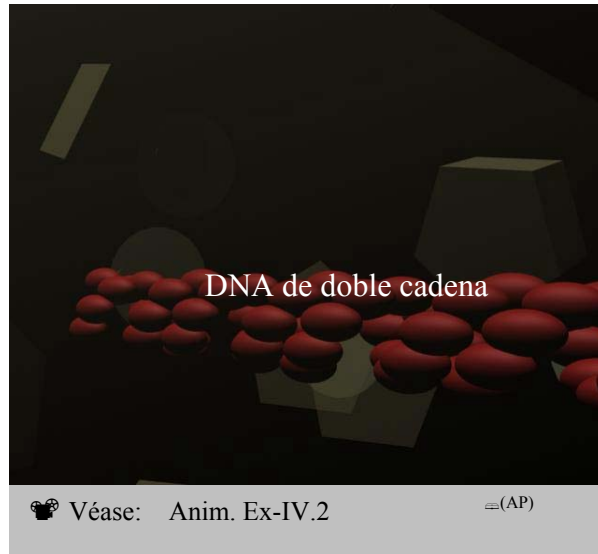
^{=(1, 2, 6, 7, 12)}

- Familia: Herpesviridae
- Subgrupo: Alfaherpesvirus
- Virión 150 – 200 nm de diámetro
- Cápside icodeltaédrica c/162 capsómeros
- Virus envuelto (cubierta lipídica)
- Glucoproteína de envoltura (espículas)
- Polipéptidos
 - Adhesión
 - Fusión viral
 - Evasivos del sistema inmunitario.
- Tegumento (espacio entre envoltura y cápside)





- Material genético
- DNA doble cadena (125000–225000 pb)
- Genoma
- Sección UL
- Sección UC
- 2 formas isoméricas
- Cociente (guanidina/citocina) 46%



3. Patogénesis 🌀

La infección primaria por VVZ empieza en la mucosa de la vía respiratoria y luego progresa por el torrente circulatorio y el sistema linfático, hasta las células del sistema reticuloendotelial. Se produce una viremia secundaria al cabo de 11 a 13 días y el virus se extiende por todo cuerpo y hasta la piel. El virus provoca un exantema dérmico vesiculopustuloso que se desarrolla en sucesivas oleadas. Las lesiones por lo común aparecen en un solo dermatoma (área corporal inervada por un mismo nervio espinal) y solamente en un lado del cuerpo (unilateral). El tronco es el área más comúnmente afectada, mostrando un cinturón de erupción desde la columna vertebral, alrededor de un lado del tórax. También pueden aparecer en el cuello o la cara, afectando alguna de las tres ramas del nervio trigémino en la cara: la superior (más frecuentemente, 15% de los casos) que va al frente y excepcionalmente a la rama media que va a la parte central de la cara o la inferior a la parte inferior de la misma. ^{=(1,4)}

El compromiso de dicho nervio puede producir lesiones en la boca o en los ojos, estas últimas pueden llevar a ceguera permanente. El compromiso del nervio facial puede causar el síndrome de Ramsay Hunt con parálisis facial, pérdida de la audición, pérdida del gusto en la mitad de la lengua y lesiones de piel alrededor de la oreja y del conducto auditivo externo. Con el exantema aparecen fiebre y síntomas sistémicos. ^{=(1,4)}

Tras una infección primaria, el virus queda latente en los ganglios de la raíz dorsal o los nervios craneales. Después se reactiva en los ancianos o en pacientes con inmunidad celular alterada. Cuando se reactiva el virus se replica y avanza por las vías nerviosas hasta alcanzar la piel, provocando un exantema vesicular a lo largo de todo el dermatoma, conocido como herpes zoster o zona. Los anticuerpos son importantes para limitar la difusión virémica del VVZ, aunque la inmunidad mediada por células es esencial para limitar la progresión de la enfermedad y para curarla. ^{=(1,4)}

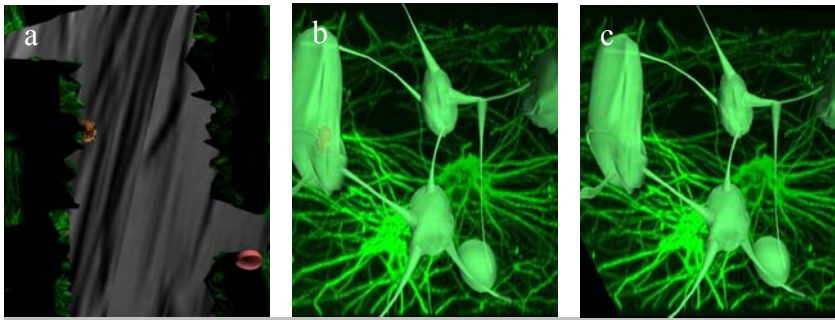


Fig. Ex-IV.3. Infección primaria en tracto respiratorio (a). Compromiso del nervio local (b). Latencia del virus (c).

☞ Véase: Anim. Ex-IV.3. ≡(AP)

4. Cuadro clínico

La enfermedad es el resultado de una infección primaria por virus de la varicela zoster; habitualmente es una enfermedad moderada de la infancia, y actualmente inicio de la juventud, normalmente es sintomática, a pesar de que pueden existir infecciones asintomáticas. La varicela se caracteriza por fiebre poco elevada, cefaleas, anorexia, vómitos y exantema maculopapuloso que aparece tras un período de incubación de unos 12 a 20 días. En el plazo de unas horas cada lesión maculopapular forma una vesícula de pared delgada sobre una base eritematosa (gota de rocío sobre pétalos de rosa) con contenido líquido claro y están rodeadas de una areola rosada, estas lesiones tiene un diámetro aproximado de 2 a 4 mm. Esta vesícula es característica de la varicela. Al cabo de 12 horas la vesícula se transforma en pústula y empieza formar una costra bajo la cual las lesiones siguen su evolución. Durante 3 a 5 días van apareciendo oleadas sucesivas de lesiones, y en cualquier momento se pueden observar todas las fases de las lesiones cutáneas. La erupción es generalizada, más grave en el tronco que en las extremidades y es característico que aparezca en el cráneo, a diferencia de otras enfermedades. Las lesiones son pruriginosas y provocan un rascado que puede facilitar la infección bacteriana secundaria y la formación de cicatrices. Las lesiones de las membranas mucosas acostumbran a aparecer en boca, conjuntiva y vagina. ≡(1, 12, 18)

La infección primaria acostumbra a ser más grave en los adultos que los niños. La neumonía intersticial puede aparecer del 20 al 30% de los pacientes adultos y puede llegar a ser mortal. La neumonía se debe a las reacciones inflamatorias en el punto inicial de la infección. ≡(1, 12, 18)

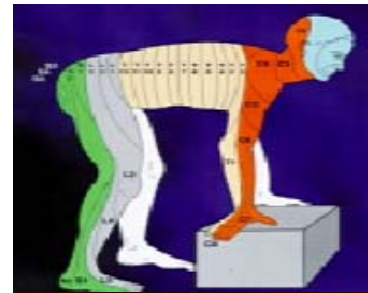


Fig. Ex-IV.4a. Zonas de la varicela (arriba). Vesículas de pared delgada sobre una base eritematosa (gota de rocío sobre pétalos de rosa). ≡(12, 18)



La infección por VVZ en pacientes inmunocomprometidos o recién nacidos puede dar lugar a una enfermedad grave, progresiva y potencialmente mortal. Los trastornos de la inmunidad mediada por células en estos pacientes aumentan el riesgo de diseminación del virus hasta los pulmones, el cerebro y el hígado, lo que puede ser mortal. La enfermedad puede aparecer en respuesta a un contacto primario con la varicela, o a causa de una enfermedad recurrente. ^{=(1, 12, 18)}

Complicaciones.

Se producen por acción directa del virus, por mecanismo inmunitario o por sobreinfección bacteriana. Los lugares donde se encuentran con mayor frecuencia son: piel, aparato respiratorio y sistema nervioso. ^{=(1, 12, 18)}

Es frecuente la infección de las lesiones cutáneas especialmente por *Streptococcus* beta hemolítico, aunque también por otros gérmenes de la piel como *Staphylococcus aureus*. A nivel del pulmón puede producirse una neumonitis viral con patrón intersticio-nodular (radiografía de torax). ^{=(1, 12, 18)}

Es una complicación grave potencialmente fatal, más frecuente en adultos, niños pequeños y pacientes inmunocomprometidos. En ocasiones no se diagnostica ya que puede cursar asintomática y revelarse sólo por la radiografía de tórax. Las neumonías bacterianas son más tardías y la entrada del germen está facilitada por las lesiones virales de la mucosa respiratoria. ^{=(1, 12, 18)}

En lo que respecta a las complicaciones neurológicas se describen: encefalitis, meningitis, mielitis transversas, síndrome de Guillain Barré, síndrome de Reye. La patogenia de las mismas no está bien definida, mencionándose la acción directa del virus y mecanismos inmunológicos. La ataxia cerebelosa es más frecuente en niños, suele manifestarse en la semana siguiente a la erupción y es de evolución generalmente benigna. La encefalitis es más frecuente en adultos y potencialmente fatal. ^{=(1, 12, 18)}

Otras complicaciones son: miocarditis, pericarditis, hepatitis, nefritis, diátesis hemorrágica. ^{=(1, 12, 18)}

Varicela hemorrágica: es una forma grave de varicela donde las vesículas tienen contenido hemorrágico, hay petequias y plaquetopenia, con mecanismo de CID. ^{=(1, 12, 18)}

Varicela en el inmunodeprimido:

VVZ puede causar enfermedad grave en personas con deterioro de la inmunidad celular (neoplasias hematológicas o sólidas, uso de corticoides en altas dosis, citostáticos o radioterapia, inmunodepresión que sigue a los trasplantes, SIDA). El riesgo de diseminación es mayor cuando la linfopenia es menor de $500/\text{mm}^3$. ^{=(1, 12, 18)}

La enfermedad grave se traduce por un período de incubación más corto, aparición de nuevas vesículas después de 5 días del comienzo de la erupción, presencia de lesiones de varicela hemorrágica y diseminación visceral que predomina en pulmón, hígado y sistema nervioso. ^{=(1, 12, 18)}



Fig. Ex-IV.4b. Forma grave de varicela donde las vesículas tienen contenido hemorrágico, hay petequias y plaquetopenia. ^{=(12, 18)}



5. Epidemiología

El virus se encuentra por todo el mundo por lo tanto no hay incidencia por estación. Los humanos son el único reservorio del VVZ, el cual es extremadamente infeccioso. Hasta un 90% de los individuos susceptibles expuestos al virus desarrolla varicela después del contacto con un individuo infectado y tanto los pacientes con varicela como con herpes zoster pueden transmitir el virus. La enfermedad se extiende principalmente por la vía respiratoria, aunque también se puede extender por contacto con las vesículas cutáneas. ^(1, 18)

Los pacientes son contagiosos antes y durante la sintomatología. Más del 90% de los adultos de países desarrollados tienen anticuerpos contra el VVZ. ^(1, 18)

El herpes zoster es el resultado de la reactivación de una infección latente en el paciente. La reactivación del virus varicela-zoster ocurre en casi el 10–20% de aquellas personas que han padecido la varicela (infección primaria); por lo general esto ocurre sólo una vez en la vida de una persona. ^(1, 18)

Las lesiones de herpes zoster contienen virus viables y, por tanto, pueden ser fuente de contagio de varicela a las personas no inmunizadas (niños). ^(1, 18)

En México se reportó a la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud una tasa de 320 casos de varicela por 100,000 habitantes con una mayor incidencia en menores de 14 años con una tasa de 800/100,000 en menores de un año. ^(1, 18)

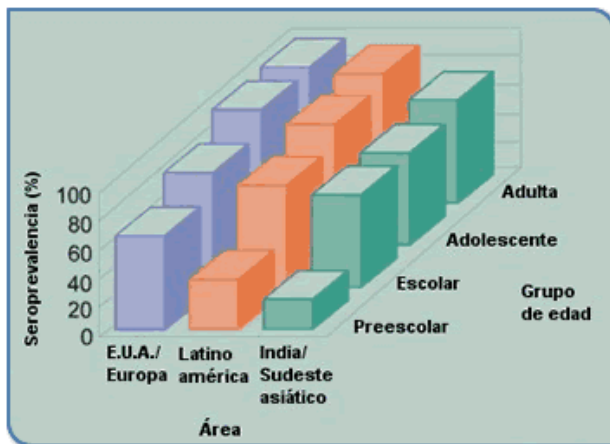


Fig. Ex-IV.5 Seroprevalencia del virus de la varicela. ⁽¹⁸⁾

6. Diagnóstico

Citología.

El ECP de las células infectadas por VVZ son similares a los que se observan en las células infectadas por VHS, que incluyen inclusiones intranucleares de Cowdry de tipo A y sincicios. Estas células se pueden observar en lesiones cutáneas, muestras respiratorias o muestras de biopsia. Los sincicios también se pueden ver en los frotis de Tzank de raspados de la base de una vesícula. También se puede utilizar una prueba de Fluorescencia directa de Anticuerpos contra el Antígeno de Membrana (FAMA) para detectar antígenos de membrana en raspados de lesiones cutáneas o muestras de biopsia. Como elementos de diagnóstico de la infección por VVZ, la detección del antígeno y la prueba PCR son más sensibles que el aislamiento viral. ^(1, 5, 7)



Aislamiento viral.

Es difícil aislar el VVZ en cultivos celulares porque el virus es lábil durante el transporte al laboratorio y se multiplica mal in vitro. Los cultivos del material procedente de lesiones cutáneas cubiertas por costras (cinco o más días tras el inicio) acostumbran a dar resultado negativo al virus. Los fibroblastos diploides humanos pueden soportar la replicación del VVZ y presentan unos ECP similares a los que se observan en las células infectadas por VHS, aunque tras un período de incubación más prolongado. ^{=(1, 5, 7)}

Serología.

Los análisis serológicos que detectan anticuerpos contra el VVZ se utilizan para investigar la inmunidad del agente frente al virus. Sin embargo, normalmente los valores de anticuerpos son bajos, por lo que hay que recurrir a análisis más sensibles, como el análisis de inmunofluorescencia y ELISA para detectarlos. En los individuos que están padeciendo un herpes zoster se puede detectar un incremento significativo del valor de anticuerpos. ^{=(1, 5, 7)}

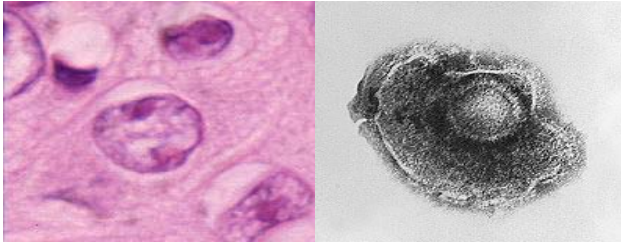


Fig. Ex-IV.6 Diagnóstico del virus de la varicela. ^{=(5, 7)}

7. Profilaxis y tratamiento

La mejor prevención de la varicela es evitar los posibles contactos. Sin embargo, por ser una enfermedad altamente contagiosa, es difícil de evitar el contagio. ^{=(1, 10, 20)}

La inmunización pasiva previene la enfermedad o atenúa los síntomas. La globulina inmunitaria frente al VVZ puede ser obtenida de enfermos convalescentes o de plasma de donantes sanos con altos títulos de anticuerpos contra VVZ. La globulina humana inmunitaria inespecífica tendría actividad similar a la específica. ^{=(1, 10, 20)}

Es útil en la población de riesgo, no inmunizada, que tuvo contacto con un caso de varicela, como el caso de mujeres embarazadas, inmunodeprimidos celulares. ^{=(1, 10, 20)}

Debe ser administrada lo más pronto posible, dentro de las 72 horas posteriores al contacto. La vacuna contra varicela disponible en América Latina es una vacuna de virus atenuados procedente de la cepa OKA. Es altamente inmunogénica resultando eficaz para niños sanos y personas de alto riesgo. En adolescentes y adultos la respuesta inmunológica es algo menor. Las reacciones adversas que produce son leves: enrojecimiento, hinchazón y dolor locales, exantema pápulo-vesicular. En niños leucémicos el número de reacciones adversas es mayor. ^{=(1, 10, 20)}



Tratamiento específico.

El aciclovir administrado precozmente, hasta las 24 horas del inicio de la erupción, disminuye la aparición de nuevas lesiones y la diseminación visceral. ^{=(1, 10, 20)}

No está indicado administrarlo rutinariamente en las personas inmunocompetentes. Se recomienda en: prematuros, recién nacidos, adolescentes, adultos, embarazadas, pacientes con enfermedades pulmonares y cutáneas crónicas o inmunodeprimidos. ^{=(1, 10, 20)}

En los cuadros graves o potencialmente graves es preferible la vía intravenosa, en infusión a la dosis de 5 a 10 mg/kg cada 8 horas. Cuando se administra por vía oral la dosis es de hasta 800 mg 5 veces diarias, la duración del tratamiento es entre 5 y 10 días. El valaciclovir tiene mayor biodisponibilidad y es igualmente eficaz que aciclovir. ^{=(1, 10, 20)}

Se aconseja no administrar ácido acetilsalicílico por el riesgo del síndrome de Reye. El tratamiento debe complementarse con medidas generales de higiene. ^{=(1, 10, 20)}



Fig. Ex-IV.7. Vacuna contra el virus de la varicela. ^{=(10, 20)}



V. Virus de la Viruela

1. Antecedentes Históricos

La primera descripción de la viruela apareció en un texto chino en el siglo IV.

El nombre variola se comenzó a utilizar en

el siglo VI y se deriva del latín varius, que significa manchado, o varus, que quiere decir espinilla. El término viruela se empleó por primera vez en Europa en el siglo XV para distinguir a la variola de las lesiones como las de la sífilis. ^{=(1, 13, 15, 17)}

Un artículo publicado en la revista "Salud Mundial", mayo 1986, el cual dice que en 1796, Edward Jenner, descubrió que la vacunación protegía contra una enfermedad mortífera llamada viruela; en 1801 publicó una monografía prediciendo que la vacunación acabaría con la enfermedad. ^{=(1, 13, 15, 17)}

Un joven somalí Ali Maow Maalin ha sido el último caso de viruela natural registrado en el mundo, lo que sucedió en octubre de 1977. ^{=(1, 13, 15, 17)}

Se dice que el aliado más importante de Hernán Cortés en la conquista de la gran Tenochtitlan fue la viruela, porque en América no había, y uno de los individuos que logró derrotar al ejército de Cortés fue Cuitlahuac, quien murió de esta enfermedad. ^{=(1, 13, 15, 17)}

Jenner observó que los individuos que se enfermaban por un padecimiento conocido como vaccinia, que eran los individuos que ordeñaban a las vacas y desarrollaban esta lesión, no adquirían la viruela aunque estuviesen rodeados de individuos con viruela. Este investigador tomó material de la lesión de un individuo con vaccinia y se lo puso a otro individuo, haciendo que desarrollara la vaccinia y después observar si se enfermaba por viruela o no; así nace el término de vacunación que hoy manejamos como estimulación inmunológica para producir una respuesta inmunitaria primaria, siendo que vacuna viene de vaca, porque las vacas tenían la vaccinia. Para mantener el producto biológico para vacunar a un individuo, se mantenía siempre una lesión que tuviera secreción, y así la vacunación era del brazo que tenía la lesión se pasaba al otro brazo para desarrollar la lesión. Así se trajo la vacunación al continente Americano por el Dr. Balmis, se trajo a América y precisamente a México entrando por Veracruz, con unos niños que traían la lesión y como la travesía duraba semanas, en el transcurso del viaje se pasaba de brazo en brazo hasta que llegaban la lesión activa y de ahí se empezaron a vacunar los primeros individuos en este país. México es uno de los primeros países que erradican la viruela, fue durante el gobierno del presidente Lázaro Cárdenas que se decide hacer una campaña nacional de vacunación; logrando una aplicación masiva de esta vacuna, y así se erradicó la viruela en México, aunque todavía existen reservas de virus en Estados Unidos y Rusia. ^{=(1, 13, 15, 17)}



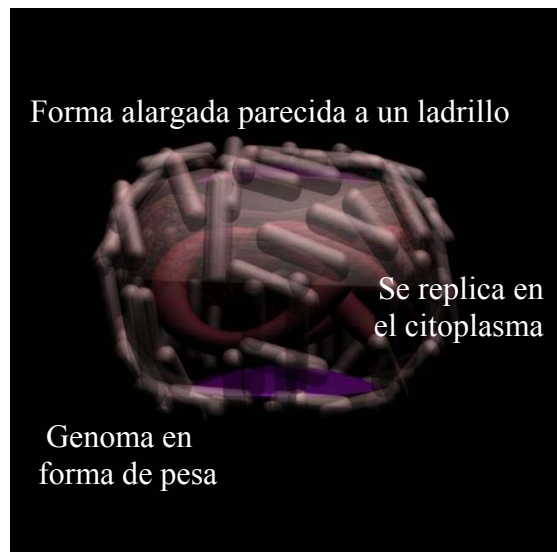
Es importante estudiar la familia de los poxvirus por las razones siguientes:


1. Los mecanismos de difusión del virus de la viruela por dentro del organismo representan un modelo para la difusión de otras infecciones virales.
2. Existen otros poxvirus aparte de la viruela capaces de provocar enfermedades en los humanos.
3. Actualmente el virus de la vacuna y otros poxvirus poseen un excelente potencial como vectores de vacunas virales, que contienen y expresan los genes de otros agentes infecciosos. =(1, 13, 15, 17)

2. Descripción

=(1, 2, 6, 17)

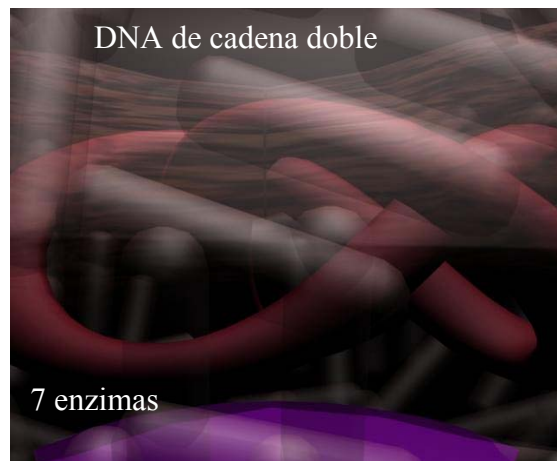
- Familia: Poxviridae.
- Género: Orthopoxvirus.
- Forma alargada parecida a un ladrillo.
- Se replica en citoplasma.
- DNA de cadenas dobles (180 a 200 pares de kilobases)
- Genoma con forma de pesa.
 - Lípidos
 - Fosfolípidos
 - Proteínas
 - Carbohidratos
- 7 enzimas
 - Antígeno nucleoproteínico
 - Antígenos estructurales del virión
 - Antígenos solubles
 - Hemaglutininas




 Véase:
Anim. Ex-V.2.

=(AP)

- 4 miembros subfamilia.
 - Chordopoxvirinae*
 - Virus *Variola*
 - Virus *Vaccinia*
 - Virus de la viruela bovina (*cowpox*)
 - Virus de la viruela de los monos (*monkeypox*).



 Véase:
Anim. Ex-V.2.

=(AP)



3. Patogénesis

La infección por el virus viruela se inicia cuando el virus entra en contacto con la mucosa respiratoria u orofaríngea. No se conocen los receptores virales específicos, pero se sabe que el virus produce múltiples proteínas que favorecen la evasión del sistema inmunitario a través de la producción de proteínas solubles, que se unen a citocinas y quimiocinas, proteínas inhibitoras de caspasa y de protein kinasas celulares. El virus se multiplica en ganglios linfáticos regionales y subsecuentemente, ocurre su diseminación a través de una viremia primaria que sucede 3 ó 4 días después de la entrada del virus, el cual invade la médula ósea, el bazo y los ganglios linfáticos periféricos. Una viremia secundaria ocurre 8 a 10 días después de la infección inicial, y coincide con los primeros síntomas prodrómicos, caracterizados por fiebre y postración. ^{=(1, 4, 15)}

El virus se concentra en vasos sanguíneos de la dermis y de las mucosas oral y faríngea. Esta infiltración ocasiona el exantema maculopapular característico que, posteriormente, evoluciona hacia vesículas y pústulas. Por razones no determinadas, estas lesiones se concentran principalmente en la cara y partes distales de las extremidades. El exantema que aparece en la mucosa oral y en la faringe se ulcera fácilmente, liberando importantes concentraciones del virus en la saliva, lo cual sucede al mismo tiempo de la aparición del exantema. ^{=(1, 4, 15)}

Esto sucede en la mayor parte de las personas infectadas por viruela, aunque en algunas otras personas se llega a presentar en una forma más severa debida fundamentalmente a la lesión visceral al ser invadida por poxvirus, con un proceso inflamatorio en el parénquima visceral llamado hinchazón turbia; desde el punto de vista patológico, consisten en un infiltrado de mononucleares intensos con zonas de hemorragia. Si estas lesiones cutáneas son profundas y llegan hasta el lecho vascular, se presenta la llamada viruela hemorrágica. ^{=(1, 4, 15)}

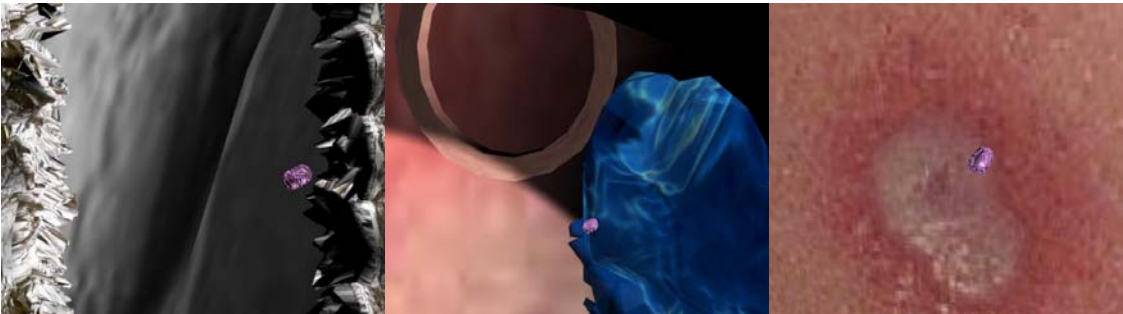


Fig. Ex-V.3. El virus entra en contacto con la mucosa respiratoria u orofaríngea (a). Viremia primaria (b). Exantema maculopapular característico (c).

 Véase: Anim. Ex-V.3

^{=(AP)}

4. Cuadro clínico

Hay dos cepas del virus de la viruela, una de ellas más agresiva que la otra. La viruela o variola mayor, también conocida como viruela asiática o viruela clásica; y la viruela menor o alastrim y todavía en los últimos años se habló de la viruela intermedia, de Salsania o africana, o de Indonesia, que no era ni muy leve ni muy grave. ^{=(1, 13)}



Las lesiones cutáneas de la viruela atravesaban por fases definidas, como: máculas, pápulas, vesículas, pústulas, costras y cicatrices; la primera invasión hace que se presente una mácula, que al elevarse un poco sobre la piel forma una pápula, llenándose de material seroso y haciéndose una vesícula que finalmente se rompe con una zona de necrosis, se cubre con una costra y como el proceso de regeneración venía de abajo hacia arriba finalmente al caerse la costra, quedaba una cicatriz. ^{=(1, 13)}

Esto es acompañada de malestar general como fiebre, náuseas, vómito, dolor abdominal, un ataque al estado general. ^{=(1, 13)}

Su periodo de incubación es de 7 a 21 días, con 2 grandes etapas: la etapa preeruptiva y la eruptiva. ^{=(1, 13)}

- En la preeruptiva podía presentar o no un exantema o directamente aparecer las lesiones cutáneas. ^{=(1, 13)}
- En la etapa eruptiva el exantema, se presentaba como lesiones en la cavidad oral, en el paladar o faringe; el exantema tiene una distribución centrífuga, en donde el número de lesiones es más importante en la periferia que en el centro había muchas lesiones en la cara y pocas en el centro del cuerpo como el tórax y el abdomen; había muchas lesiones en las extremidades inferiores y superiores. ^{=(1, 13)}
- La viruela hemorrágica, se caracterizaba porque las lesiones cutáneas, mucosas y viscerales llegaban a producir úlceras sangrantes. ^{=(1, 13)}

Existen 2 clasificaciones de la viruela mayor (por sus diferentes pronósticos y transmisibilidad), una por Dixon, en 1962 y otra por Ramachandra Rao en 1967, describe más de 7 000 casos de viruela en India y establece la clasificación que posteriormente es adoptada por el grupo científico de la OMS para la erradicación de la viruela. En esta clasificación existen cinco presentaciones clínicas: a) ordinaria, b) modificada, c) plana, d) hemorrágica, y e) viruela *sine eruptione* (cuadro I). Las complicaciones asociadas a las diversas formas de la viruela se resumen en el (cuadro II). ^{=(1, 13)}



Fig. Ex-V.4a. Lesiones cutáneas provocadas por el virus de la Viruela.

^{=(1, 13)}

Tabla Ex-2 Clasificación de Rao de las variantes clínicas de la viruela mayor.

Tipo	Gravedad	Características
Ordinaria (> 90 % en personas no vacunadas)	Leve a grave	Lesiones pustulares 3 subtipos: Confluente: exantema en cara y antebrazos. Semiconfluente: exantema en la cara. Discreta: áreas de piel preservadas entre lesiones.
Modificada en personas previamente vacunadas	Leve	El exantema es igual al ordinario pero tiene un curso clínico acelerado



Tabla Ex-2 (cont.)

Tipo	Gravedad	Características
Plana (usualmente fatal)	Grave	Pústulas permanecen planas Usualmente confluyente o semiconfluyente Variedad no común
Hemorrágica (usualmente fatal)	Grave	Hemorragias diseminadas en piel y mucosas 2 subtipos: Temprana: con exantema purpúrico, 100% fatal Tardía: con hemorragias hacia la base de las pústulas

Tabla Ex-3 Las complicaciones asociadas a las diversas formas de la viruela.

Complicación	Comentarios
Infecciones bacterianas	Complicación rara, la presencia de fiebre puede confundirse con proceso primario.
Artritis	Ocurre en 2% de los casos y mas común en infantes.
Complicaciones respiratorias: Bronquitis, neumonitis o neumonía	Ocurren generalmente al octavo día del proceso y pueden ser virales o bacterias secundarias
Encefalitis	Encefálmielitis desmielinizante, similar a la que ocurre por infección por vaccinia, sarampión o varicela. Es un proceso autoinmune con desmielinización e infiltrados perivenulares
Muerte viruela mayor (30 %) En niños <de un año (40-50%) Muerte viruela menor (< 1%)	Ocurre entre los días 10 – 16. La causa de muerte es secundaria a la afectación de multiples órganos. Otros factores que contribuyen son la viremia, el impacto de la respuesta inmune a la infección, acumulación de complejos inmunes circulantes la mortalidad de las variedades hemorrágicas y planas es >90%



Fig. Ex-V.4b. Casos clínicos provocados por el virus de la viruela. ^{=(1, 13)}

5. Epidemiología

La viruela era una enfermedad de distribución mundial, en 1966 la Organización Mundial de la Salud inició e intensificó el programa de erradicación global de esta enfermedad. El último caso nativo de ella se presentó en Somalia el 26 de octubre de 1977. Los últimos casos de viruela en la tierra ocurrieron en un brote de dos casos (uno de los cuales fue mortal), en Birmingham, Inglaterra en 1978. Se cree que este brote ocurrió porque el virus de variola se transportó a través del sistema de ventilación de un laboratorio de investigación hasta una oficina un piso más arriba de dicho laboratorio. La Asamblea de Salud Mundial certificó de manera oficial la erradicación mundial de la viruela en mayo de 1980. ^{=(1, 17)}

Una persona infectada con el virus viruela no se considera infecciosa durante el periodo de incubación e inclusive durante los primeros días del estadio prodrómico. Las tasas de ataque son de 50 a 60%. Existen variaciones temporales que ocurren principalmente durante el invierno y la primavera. Obviamente, este patrón no aplica en caso de un ataque por liberación intencional clandestina. La viruela mayor era la única variedad clínica conocida hasta finales del siglo XIX con tasas de fatalidad superiores a 20%. La variedad ordinaria ocurre en más de 90% de los casos y se presenta en personas no vacunadas. ^{=(1, 17)} La fatalidad en los casos ordinarios confluentes es de aproximadamente 62%. El costo total de la erradicación de la viruela a lo largo de 13 años ha sido de 200 millones de dólares, el ahorro resultante para el mundo desde el final de la década de 1970 puede evaluarse en 1000 millones de dólares al año. ^{=(1, 17)}

Habiéndose erradicado la viruela hace ya más de 20 años, cualquier nuevo caso de viruela en la tierra se derivará de un hecho humano intencional, planeado o no, a partir de las dos únicas cepas de viruela existentes en la tierra, una en el Centro para el Control y la Prevención de las Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) en Atlanta, EUA, y la otra en el Centro Estatal de Investigaciones en Virología y Biotecnología en Koltsovo, Región de Novosibirsk de la Federación Rusa. ^{=(1, 17)}



6. Diagnóstico

Diagnóstico diferencial.

La enfermedad que más se asemeja a la viruela es la infección primaria por el virus herpes varicella-zoster, es decir, la varicela. Las tres principales características que permiten diferenciar a la viruela de la varicela son:

1. La presencia de fiebre y otros síntomas prodrómicos en la viruela antes de la aparición del exantema.
2. La distribución centrífuga del exantema en la viruela.
3. El hecho de que las lesiones en la viruela se encuentran en el mismo estadio de evolución. ^{=(1, 5, 7, 8)}

Otras condiciones que podrían considerarse en el diagnóstico diferencial son: el herpes zoster diseminado, reacciones de hipersensibilidad a fármacos, eritema multiforme, herpes simples diseminado, sarna y molusco contagioso. ^{=(1, 5, 7, 8)}

Confirmación por laboratorio

La prueba de laboratorio más importante es para descartar varicela, mediante fluorescencia directa en material obtenido de las lesiones. Este método utiliza anticuerpos marcados, y se considera altamente sensible y específico, pero depende de la adecuada recolección de material de las lesiones. ^{=(1, 5, 7, 8)}

Una vez que se ha descartado infección por varicella-zoster la identificación de orthopoxvirus puede ser hecha a través de microscopía electrónica del fluido contenido en secreciones vesiculares o pustulares, o por la detección de los cuerpos de Guarnieri por microscopía de luz en secciones de tejido. La diferenciación de los orthopoxvirus identificados por microscopía electrónica se realiza a través de pruebas de ácidos nucleicos, como la PCR o por cultivo, lo cual requiere de laboratorios de diagnóstico especializados. Las serologías también son útiles para confirmar la presencia de infección por el virus Variola. ^{=(1, 5, 7, 8)}

7. Profilaxis y tratamiento

La enfermedad de la viruela era sintomático, no había tratamiento específico, muchos individuos fallecían y muchos otros sobrevivían, quedando con las cicatrices características de esta enfermedad (cáscaras). ^{=(1, 9, 14)}

En el mundo hay solamente dos sitios en donde se guarda el virus en laboratorios, que son los únicos del grupo poxvirus que hay en la tierra. ^{=(1, 9, 14)}

La vacuna antivariolosa constituye uno de los más grandes triunfos de la humanidad. ^{=(1, 9, 14)}

Las personas que reciben la vacuna pueden presentar los siguientes tipos de respuesta:

- Primaria. Se produce pápula, vesícula y pústulas en 11 días. Indica inmunización en una persona no vacunada.
- Acelerada. Llega hasta pápula en 7 días y no progresa más. Indica inmunización inmediata. Se produce en 3 días máximo. Indica que el individuo ya estaba vacunado.

Actualmente la vacuna antivariolosa no se aplica rutinariamente, debido a la ya lograda erradicación de la enfermedad y a las complicaciones que pueda producir, (encefalitis posvacunal). ^{=(1, 9, 14)}



La vacuna de la viruela está contraindicada en embarazo y en cualquier caso de inmunodeficiencia. ^{=(1, 9, 14)}

Cuidados luego de la vacunación.

Es muy importantes seguir las instrucciones para cuidar el sitio donde se aplico la vacuna. Debido a que el virus esta atenuado puede propagarse a otras partes del cuerpo y, tal vez, hasta otras personas. El virus *vaccinia* (el virus atenuado de la vacuna contra la viruela) puede causar erupción, fiebre, dolores de cabeza y dolores en el cuerpo. En ciertos grupos de personas, las complicaciones del virus vaccinia pueden ser graves. ^{=(1, 9, 14)}

Beneficios de la vacuna luego de la exposición al virus.

Si la vacuna se aplica dentro de los 3 días siguientes a la exposición al virus, se evitara los síntomas de la viruela o se atenuará considerablemente su gravedad en la gran mayoría de las personas. La vacuna aplicada dentro de los 4 a 7 días siguientes a la exposición, probablemente ofrecerá cierta protección contra la enfermedad o podría modificar su gravedad. ^{=(1, 9, 14)}

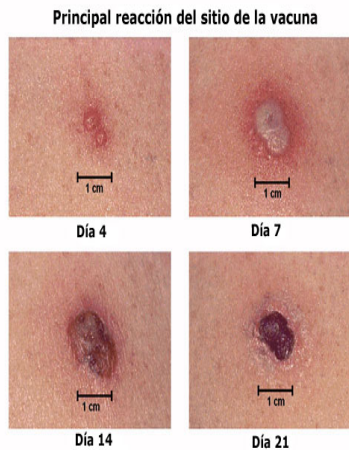


Fig. Ex-V.7 Vacunación del virus de la Viruela. ^{=(9, 14)}



VI. Parvovirus Humano B 19

1. Antecedentes Históricos

El Parvovirus Humano B19 (P-B19) fue descubierto accidentalmente en 1974 por Cossart y colaboradores en Inglaterra mientras realizaban un tamizaje en muestras de sangre de donantes asintomático para el virus de Hepatitis B, con lo cual obtuvo un falso positivo por contrainmunolectroforesis para este virus. Luego se demostró por microscopía electrónica que se trataba de un virus perteneciente a la familia Parvoviridae. En 1981 se le pudo relacionar primero con seis casos de anemia aplásica y dos años después con el eritema infeccioso. Finalmente y como resultado de un programa de investigación se le relacionó con los problemas de fertilidad de la mujer. En 1983, el agente etiológico del eritema infeccioso o quinta enfermedad, fue relacionado con el parvovirus humano B19, lo cual despertó el interés por estos virus, dadas las complicaciones que dicha enfermedad puede causar, como la muerte fetal y anemia en pacientes inmunocomprometidos. ^{=(1, 13)}

Cuando se descubrieron los virus Norwalk, causantes de diarrea, se les clasificó dentro de este grupo, pero ahora pertenecen a los calicivirus. ^{=(1, 13)}

2. Descripción

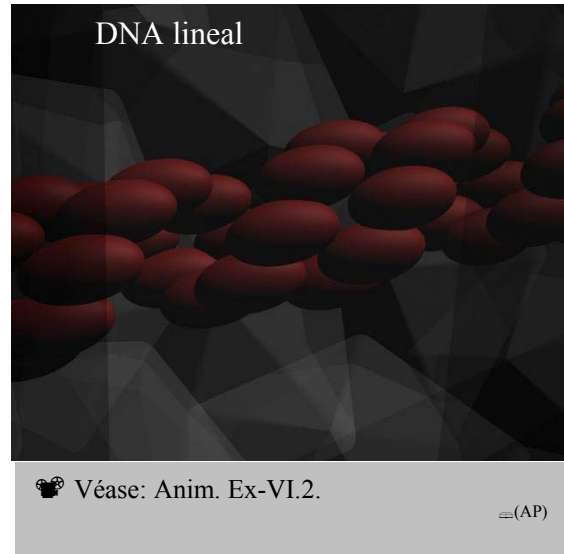
^{=(1, 2, 6, 7)}

- Familia: Parvovirus
- Género: Parvoviridae
- extremadamente pequeños (18 - 26 nm de diámetro)
- Cápside icosaédrica
- Desnudos





- DNA
 - Lineal peso molecular 1,5 a 1,8 x 10⁶ Da
 - Cadena (+) y (-) almacenadas por separado
 - Codifica por lo menos 2 proteínas estructurales (VP2)
 - 1 no estructural
 - Abundantes secuencias GC
 - Replicación en células mitóticas (serie eritroide)



3. Patogénesis 🌀

El parvovirus B19 es citolítico para las células precursoras eritroides. La enfermedad del parvovirus B19 está condicionada por la muerte directa de estas células y la respuesta inmunitaria subsiguiente a la infección (exantema y artralgia). ^{=(1, 19)}

El parvovirus B19 empieza por multiplicarse en la nasofaringe y la vía respiratoria superior, el virus se replica en el núcleo de las células y necesita que éstas se encuentren en proliferación activa (fase S de su mitosis). Las células blanco son las eritroides (por ejemplo, células madre hematopoyéticas o fetales), localizadas en médula ósea, y las células hepáticas. La unión del virus a la célula se produce a través de la proteína VP2 de cápside viral que se une a un receptor denominado antígeno P. Este receptor está localizado en la membrana plasmática de precursores de eritrocitos, megacariocitos, células endoteliales, placenta, células miocárdicas fetales y hepáticas, lo que explicaría los cuadros patológicos asociados con la infección. Después se extiende por viremia a la médula ósea y a cualquier otro sitio, donde se multiplica y elimina las células precursoras eritroides. La enfermedad tiene un curso bifásico. ^{=(1, 19)}

La fase febril inicial es la fase infecciosa, durante este tiempo, se detiene la producción de eritrocitos aproximadamente durante una semana como consecuencia de la muerte de las células precursoras provocada por el virus. ^{=(1, 19)}

Al cabo de los 8 días de la infección se produce una abundante viremia acompañada de síntomas inespecíficos similares a la gripe. Con las secreciones orales y respiratorias también se desprenden grandes cantidades de virus, el virus puede atravesar la barrera placentaria. Los anticuerpos detienen la viremia, y son importantes para la resolución de la enfermedad, pero también contribuyen a los síntomas. ^{=(1, 19)}

La segunda fase sintomática parece ser inmunomediada, está relacionada con la respuesta inmunitaria: inmunocomplejo de anticuerpos y viriones circulantes, que no fijan el complemento. ^{=(1, 19)}



El exantema y artralgia observados en esta fase coinciden con la aparición de anticuerpos específicos del virus, la desaparición de parvovirus B 19 detectable y la formación de inmunocomplejos. El resultado es una erupción maculopapulosa y eritematosa, artralgia y artritis. Los hospedadores con anemia hemolítica crónica (anemia drepanocítica) infectados con el P-B 19 corren el riesgo de padecer una reticulocitopenia con riesgo de muerte que se denomina crisis aplásica. La crisis aplásica se debe a depleción de precursores eritrocitarios por el parvovirus B19, y acortamiento de la vida media de los hematíes por la anemia subyacente. ^{=(1, 19)}

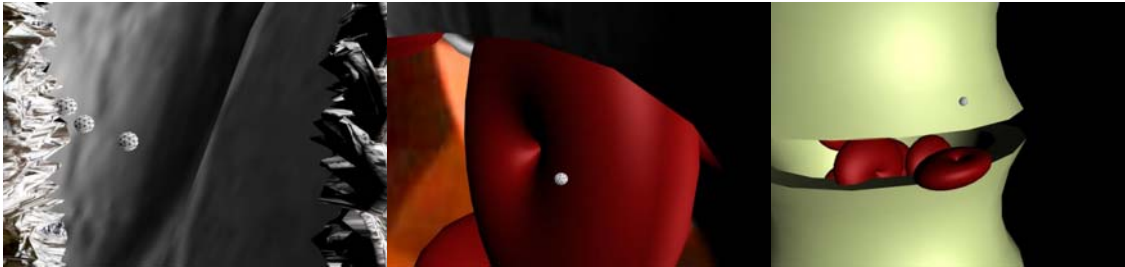


Fig. Ex-VI.3. El parvovirus B19 se multiplica en la nasofaringe y el tracto respiratorio superior, la unión del virus a la célula se produce a través de la proteína VP2 de cápside viral que se une a un receptor denominado antígeno P (a).

Se extiende por viremia a la médula ósea (b). Las células blanco son las eritroides (células madre hematopoyéticas o fetales), localizadas en médula ósea, y las células hepáticas. (c).

📺 Véase: Anim. Ex-VI.3

=(AP)

4. Cuadro clínico

Eritema infeccioso.

Es el síndrome más común producido por el P B19 (quinta enfermedad). La enfermedad empieza con un período prodrómico inadvertido, durante el cual el paciente es contagioso, y consiste en la aparición de un cuadro gripal, fiebre y síntomas inespecíficos como dolor de garganta, malestar y mialgia, así como un ligero descenso de los valores de hemoglobina. Este período va seguido por un exantema (rash) característico de las mejillas, que parecen haber sido abofeteadas. El exantema luego suele extenderse, especialmente a zonas de piel descubierta como brazos y piernas. En ocasiones pueden afectarse las palmas de las manos y las plantas de los pies. Su intensidad e incluso su reaparición puede verse influida por el calor y la luz solar. Se resuelve en 3 semanas. Si no es muy intenso el paciente suele ser diagnosticado de rubéola, alergia o enfermedad viral. En estos casos el laboratorio puede confirmar la etiología. ^{=(1, 10, 13, 19)}

Artralgias y artritis.

Su aparición es más frecuente en adultos y sexo femenino, (3% en la infancia, 9% entre los 10-19 años y 60-80% en los mayores de 30 años). Puede ir o no precedida del rash y habitualmente persiste entre 2-4 semanas aunque hay descritos casos de muy larga duración. El exantema puede preceder a la artritis aunque con frecuencia no es así. ^{=(1, 10, 13, 19)}



Las articulaciones más frecuentemente afectadas son la de las manos, muñecas, rodillas y tobillos siendo, muy típica la distribución simétrica de la afectación. ^{=(1, 10, 13, 19)}

Infección en el paciente comprometido.

Se conocen tres grupos de pacientes en los que la infección por parvovirus B19 puede producir enfermedad severa: las que necesitan una sobreproducción de células rojas que pueden sufrir una crisis aplásica transitoria; las que presentan una inmunodeficiencia que pueden desarrollar una anemia crónica y la paciente embarazada que puede transmitir el virus al feto. ^{=(1, 10, 13, 19)}

La complicación más grave de la infección por parvovirus es la crisis aplásica que aparece en pacientes con anemia hemolítica crónica (anemia drepanocítica). La infección en estas personas provoca una reducción transitoria de la eritropoyesis en la médula ósea. La reducción da lugar a una reticulocitopenia transitoria que durará entre 7 y 10 días, y un descenso del valor de hemoglobina. La crisis aplásica está acompañada de fiebre y síntomas inespecíficos como malestar, mialgia, escalofríos y prurito. También puede haber un exantema maculopapular con artralgia y algunas inflamaciones articulares. ^{=(1, 10, 13, 19)}

Crisis aplásica transitoria (CAT).

La CAT ha sido relacionada con la anemia falciforme, esferocitosis, talasemia e incluso con la hemorragia aguda. Es más frecuente su aparición en los pacientes en edad escolar. Se caracteriza por la desaparición de los reticulocitos periféricos que vuelven a la normalidad transcurridos unos 10 días, la caída de los niveles de hemoglobina y la ausencia de células precursoras en la médula ósea. La ausencia de eritropoyesis dura unos 7-10 días. Los pacientes con CAT son virémicos hasta la reaparición de los reticulocitos. ^{=(1, 10, 13, 19)}

Anemia crónica en inmunodeficientes.(ACI).

Este síndrome ha sido descrito recientemente en niños con inmunodeficiencias congénitas (síndrome de Nezeloff), leucemias agudas en tratamiento, infección por VIH, pacientes trasplantados de médula ósea y otras inmunodeficiencias. En todos ellos las viremias son crónicas o intermitentes y producen episodios de anemia crónica. La mayoría de estos individuos presentan anticuerpos específicos que por alguna razón son incapaces de controlar la infección. La infección por parvovirus B19 deberá ser considerada en todos los casos de anemia y reticulocitopenia de etiología desconocida y solicitar pruebas diagnósticas al laboratorio. ^{=(1, 10, 13, 19)}

Infección en las embarazada.

La viremia que produce la infección da oportunidad al P-B19 de alcanzar la placenta y feto, no hay evidencia de que la infección por P-B19 cause nacimientos anormales (malformaciones congénitas) y si de muerte fetal. La infección en el primer trimestre produce pérdidas fetales espontáneas en el 15 al 32% de las embarazadas dependiendo de la presencia o no de Eritema Infeccioso (EI) en la gestante. ^{=(1, 10, 13, 19)}

La muerte fetal ocurre pasadas las 4-12 semanas de la desaparición del exantema y depende del estado, de madurez del sistema inmune fetal en el momento de la infección permitiendo o no la instauración de una infección crónica. La mayoría de los embarazos complicados con el P-B19 llegan a término sin problemas. ^{=(1, 10, 13, 19)}



Es posible la aparición de daño fetal en las infecciones ocurridas durante el segundo y tercer trimestre pero es un acontecimiento muy raro. La infección por P-B19 de una madre seronegativa aumenta el riesgo de muerte fetal. El virus puede infectar al feto y matar sus precursores eritrocitarios, provocando anemia e insuficiencia cardíaca congestiva (hidropenia fetal). ^{=(1, 10, 13, 19)}



Fig. Ex-VI.4. Casos clínicos provocados por el Parvovirus Humano B19.

^{=(13, 19)}

5. Epidemiología

La infección por B19 tiene una distribución mundial y su presentación puede ser tanto epidémica como esporádica. Son frecuentes los brotes en las escuelas, generalmente comenzando a finales del invierno o primavera y prolongándose durante el verano. La infección presenta un patrón cíclico, de forma que los episodios epidémicos suelen repetirse cada cuatro o cinco años. También se ha descrito casos de infección nosocomial, pudiendo infectarse tanto los pacientes hospitalizados como el personal sanitario que los atiende. ^{=(1, 19)}

La primoinfección ocurre más frecuentemente entre los 5 y 15 años (70%); tan sólo un 10% de los casos tiene lugar en edades inferiores y un 20% en superiores. La prevalencia aumenta desde el 2-10% en menores de 5 años hasta el 40-60% en los adultos, superando el 90% en los ancianos. Las infecciones por P-B19 son, en su mayoría, asintomáticas. ^{=(1, 19)}

En contagios demostrados serológicamente, sólo el 35% presentó manifestaciones clínicas. El mecanismo de transmisión es, fundamentalmente, a través de las secreciones respiratorias, de persona a persona, tras contacto íntimo. Sin embargo, los altos niveles de viremia que se alcanzan durante la infección, incluso en individuos asintomáticos, hacen posible la transmisión a través de transfusiones sanguíneas, factores VIII y IX, albúmina e incluso inmunoglobulinas. La frecuencia de viremia a títulos altos en donantes oscila entre 1/20000 y 1/40000 unidades de sangre durante un período epidémico, por lo que resulta poco común esta fuente de infección. ^{=(1, 19)}

Es importante conocer que, cuando están presentes las manifestaciones clínicas, ya no existe riesgo de contagio. Por ello, el aislamiento respiratorio sólo está recomendado en pacientes con altas tasas de viremia, como los afectados de CAT o VIH positivos con anemia crónica; las embarazadas y otros enfermos inmunodeprimidos no deben estar en contacto con ellos. ^{=(1, 19)}



6. Diagnóstico

El diagnóstico del eritema infeccioso se basa en su presentación clínica. Para poder diagnosticar definitivamente la enfermedad provocada por el P-B19, se tienen que detectar inmunoglobulina M específica (IgM) o el DNA viral (para distinguir el exantema del P-B19 del de la rubéola, en una mujer embarazada). Existen análisis de ELISA para la IgM e IgG del P-B19, western blot. ^{=(1, 5, 7)}
La PCR y por hibridación de DNA constituye un método muy sensible para detectar el genoma del P-B19 en muestras clínicas, pero requiere los controles adecuados. No suele aislarse el virus. ^{=(1, 5, 7)}

Diagnóstico serológico.

En las CAT la detección de anticuerpos IgM son altamente positivos a los 3-4 días de la presentación de la crisis. En los enfermos inmunocompetentes, los anticuerpos IgM se detectan al tercer día del inicio de los síntomas en el 90% de los casos de Eritema Infeccioso (EI), alcanzan su pico a las 2-3 semanas y comienzan a declinar en 1-2 meses, desapareciendo a los 3-6 meses. Los anticuerpos IgG aparecen días después de los IgM y siguen detectables de por vida. ^{=(1, 5, 7)}

El diagnóstico serológico de la infección por el P-B19 se realiza mediante hemaglutinación, IFI, RIA, western-blot y EIA simple o de captura. ^{=(1, 5, 7)}

Los anticuerpos IgM e IgG específicos pueden ser detectados en saliva, siendo ésta de utilidad especialmente en niños durante brotes. ^{=(1, 5, 7)}

Detección directa

En aquellos casos clínicos en los que el estudio serológico no ayude al diagnóstico, existe la posibilidad de hacer un diagnóstico directo mediante la demostración del virus microscopía electrónica, la detección antigénica EIA, RIA, dot-inmunoperoxidasa o la detección del DNA del virus (dot-blot, hibridación en microplaca, hibridación *in situ*, PCR). La microscopía electrónica no es aplicable al diagnóstico habitual por su complejidad y baja sensibilidad. ^{=(1, 5, 7)}



Fig. Ex-VI.6 Kit para el diagnóstico del Parvovirus Humano B19. ^{=(1, 5, 7)}

7. Profilaxis y tratamiento

No existe un tratamiento antiviral concreto ni medios de control contra el virus, pero se recomienda la aplicación de inmunoglobulina intravenosa. Sólo en algunas ocasiones se recurre a medicación sintomática y, únicamente en las artralgias, se recomienda el uso de antiinflamatorios no esteroideos. ^{=(1, 9, 14, 19)}



La transfusión sanguínea sí puede estar indicada en casos graves de CAT y está en discusión la administración de inmunoglobulinas intravenosas a estos enfermos con objeto de reducir el tiempo de aplasia. En casos de hidropesía fetal se realiza terapias a través de inmunoglobulinas y de transfusiones intrauterinas. ^{=(1, 9, 14, 19)}

El tratamiento de la infección persistente en los inmunodeprimidos se basa en la administración de inmunoglobulinas a dosis elevadas. ^{=(1, 9, 14, 19)}

Con esto se consigue la desaparición de la viremia aunque, en los pacientes VIH positivos, no es de extrañar que se requiera un segundo ciclo o una administración mantenida de las inmunoglobulinas para tratar las frecuentes recaídas. ^{=(1, 9, 14, 19)}

Actualmente se encuentran en etapa de investigación y desarrollo diferentes modelos de una vacuna específica gracias a las técnicas de ingeniería genética. ^{=(1, 9, 14, 19)}

Existen vacunas para la parvovirus del perro y del gato. ^{=(1, 9, 14, 19)}



Bibliografía y direcciones electrónicas.

Parte 3:

Virus causantes de infecciones en piel.

1. PATRICK R. MURRAY **Microbiología médica** 4ª edición editorial Elsevier. Madrid 2002.
2. RAÚL ROMERO CABELLO. **Microbiología y parasitología humana** 2ª edición editorial panamericana. Bogota.
3. TINO F. SCHWARZ. **Imported virus infections.** Ed. Springer Wien New York. Australia 1996.
4. LESLIE COLLIER. **Human virology. Oxford University Prest** 2ª edition. China 2000.
5. L.R. HAAHEIM. **A practical guide to clinical virology** 2ª ed. John Wiley & Sons Ltd. 2002
6. C. M. FAUQUET. **Virus Taxonomy classification and nomenclature of viruses.** Elsevier Academic Press. Amsterdam 2005.
7. BERNARD N FIELDS, **Fundamental Virology,** (1991), Raven Press, USA.
8. JEAN D. ACTON PH D. **Fundamentals of Medical Virology,** (1976), Lea&Febier, USA.
9. <https://healthlibrary.epnet.com/GetContent.aspx?token=1baaea3c-d4f5-4e14-8429-e3b3e1add7a7&chunkiid=11950>
10. <http://www.aibarra.org/guias/7-13.htm>
11. <http://www.facmed.unam.mx/deptos/salud/periodico/sarampion/index.html>
12. <http://images.google.com.mx/imgres?imgurl=http://www.thepharmamarketing.com/imgposter/CH5076.jpg&imgrefurl=http://www.thepharmamarketing.com/posters/%3Fcategoria%3D14&h=400&w=317&sz=65&hl=es&start=92&tbnid=J8Ey3fLx6YPCM:&tbnh=124&tbnw=98&prev=/images/%3Fq%3Dvaricela%26start%3D80%26ndsp%3D20%26svnum%3D10%26hl%3Des%26lr%3D%26sa%3DN>
13. <http://www.dgepi.salud.gob.mx/boletn/2003/sem24/pdf/cua3.1.pdf>
14. <http://www.dgepi.salud.gob.mx/index.htm>
15. <http://fai.unne.edu.ar/biologia/virologia/virologia2.htm>
16. <http://www.dgepi.salud.gob.mx/otrospadec/index.htm>
17. <http://bvs.insp.mx/articulos/5/21/051998.htm>
18. <http://www.cdc.gov/spanish/enfermedades.htm>
19. http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/revb/respiratory/parvo_b19_sp.htm#top
20. <http://sisbib.unmsm.edu.pe/>

AP. Aatoria propia.

Kena Rodríguez Martín, Fernando Núñez Marrufo.



Parte 4:

Virus causantes de infecciones de transmisión sexual.



Temas:

- I. Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH).
- II. Virus del Papiloma Humano (VPH).
- III. Virus Herpes Simple 2 (VHS 2).

Bibliografía y direcciones electrónicas.



I. Virus de la inmunodeficiencia humana

1. Antecedentes

El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA)-AIDS en inglés (Acquired Immuno-Deficiency Syndrome),

representa uno de los problemas de salud pública más importantes. ⁼⁽¹⁾

Los primeros casos se describieron en 1981 en Estados Unidos, pero existía probablemente desde mediados del siglo XX en África. Se aisló el VIS emparentado con el VIH-1 y el VIH-2 a partir de monos verdes africanos se creó que es el antecesor del virus del SIDA.

De alguna forma éste virus entró en los seres humanos y mutó a los dos virus africanos humanos SBL y LAV-2, estos han podido evolucionar al VIH-1. ⁼⁽¹⁾

El virus VIH-1 se describió en 1993 y posteriormente se descubrió otro retrovirus en África capaz de producir inmunodeficiencia de menor agresividad y al que se le llamó VIH-2. Es el VIH-1 el causante de la pandemia mundial y el que existe en nuestro país. ⁼⁽¹⁾

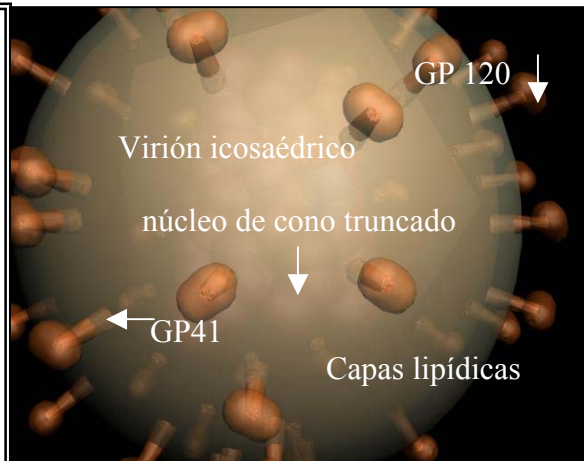
Actualmente se usa la propuesta por el Centro de Control de Enfermedades (CDC) de Atlanta (Estados Unidos). El término SIDA se reservaría para aquellos pacientes en los que la enfermedad por VIH se encuentra avanzada con importante compromiso del sistema inmune y aparición de complicaciones. ⁼⁽¹⁾

El VIH es un virus de la familia de los retrovirus, con capacidad para infectar al ser humano y provocar un cuadro de inmunodeficiencia lentamente. ⁼⁽¹⁾

2. Descripción

^{=(1, 2, 10)}

- Género: Retrovirus
- Subfamilia: Lentivirus
- 2 capas lipídicas (gemación)
- 80 – 120 nm de diámetro
- Virión icosaédrico
- Glicoproteínas (72 proyecciones)
- 10 nm long.
- gp 120
- gp 41
- 10 – 50 copias de transcriptasa inversa
- Integrasa
- Cápside
- 2 copias idénticas de RNA (+)
- Núcleo como truncado, denso a los e⁻



☞ Véase:

Anim. Ts-I.2

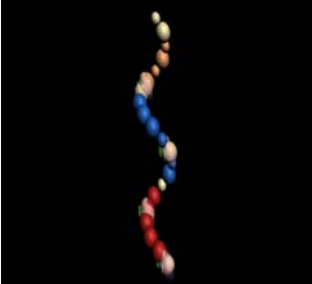
^{=(AP)}



Organización genética

Los genes estructurales del virus VIH se distribuyen en el sentido 5'-3' por el orden siguiente:


Tabla Ts-1. Genes estructurales. ^{=(1, 2, 10)}

	Gen GAG	Codifica para las proteínas del núcleo
	Gen POL	Codifica para la transcriptasa inversa
	Gen ENV	Codifica para las proteínas de la envoltura Molécula precursora gp 160 - (gp120, gp41)

^{=(AP)}

El gen env codifica una molécula precursora, la gp160 de la que se generan por proteólisis las proteínas de la envoltura gp120 y gp41, la última está anclada a la membrana por la posesión de una porción hidrófoba mientras que la primera queda expuesta y capaz de interactuar con su receptor que es la molécula de superficie celular CD4. ^{=(1, 2, 10)}

Tabla Ts-2. Genes reguladores. ^{=(1, 2, 10)}

	Gen TAT	Regulador positivo	Codifica para la proteína p14 que es esencial para la replicación del virus, se localiza preferentemente en los nucleólos y las mutaciones o deleciones del gen inhiben la infectividad.
	Gen REV	Regulador diferencial	Codifica para la proteína p19 necesaria para la transcripción de los genes estructurales GAG, POL y ENV.
	Gen VIF	Regulador de la transcripción	Factor de la infectividad viral codifica para una proteína que interviene en la modificación de las proteínas del virus.
	Gen NEV	Regulador de la transcripción	Codifica para la proteína p 27, se ha demostrado que tiene efectos positivos sobre la infectividad y replicación del virus .

^{=(AP)}

La complejidad de la regulación del VIH podría deberse a su necesidad de adaptarse al sistema inmune. ^{=(1, 2, 10)}



SUBTIPOS DE VIRUS VIH.

El análisis estructural de los genes env de del VIH ha permitido definir dos grupos de VIH-1 sobre la base de diferencias secuenciales. El principal grupo(grupo M) se subdivide en varios subtipos denominados de la A a la H que difieren entre ellos de un 20% a un 30%, estos grupos han sido aislados en diferentes áreas geográficas. El subtipo B se ha encontrado en individuos europeos y americanos, los subtipos A, C, D y E son de origen africano y entre estos el D muestra una mayor variabilidad y una mayor actividad patogénica. El grupo O ha sido encontrado en África Ecuatorial y difiere del grupo M en un 50%. Respecto al VIH-2 se han identificado subtipos en base a la homología secuencial de los genes GAG y ENV. ^{=(1, 2, 10)}

3. Patogénesis

El principal determinante de la patogénesis y la enfermedad provocada por el VIH es el tropismo del virus por los linfocitos T y los macrófagos que expresan CD4. ^{=(1, 7, 12)}

La inmunosupresión inducida por el VIH/SIDA provoca una reducción del número de los linfocitos T CD4 que diezma las funciones de hipersensibilidad auxiliares y de tipo retardado (DTH) de la respuesta inmunitaria. ^{=(1, 7, 12)}

Durante las relaciones sexuales vaginales o anales, el VIH-1 infecta las células dendríticas de Langerhans del epitelio que pueden viajar hasta los ganglios linfáticos. El sexo anal puede representar un riesgo mayor que otras vías de infección. Los linfocitos T especiales que llevan un gran número de correceptores del virus están separados del colon por una única capa de células. Si el virus se inyecta en sangre, es probable que infecte las células dendríticas y otras de la línea de los monocitos-macrófagos . Las células de la línea de los macrófagos expresan receptores de quimioquina CCR5 y CXCR4, que se pueden infectar con VIH M-tropo y T-tropo. El virus alcanza los ganglios linfáticos al cabo de 2 días de infección y ahí se infectan los linfocitos T CD4. Los macrófagos quedan persistentemente infectados con el VIH y probablemente son los principales reservorios y medios de distribución del VIH (fig. Ts-I.3a). ^{=(1, 7, 12)}

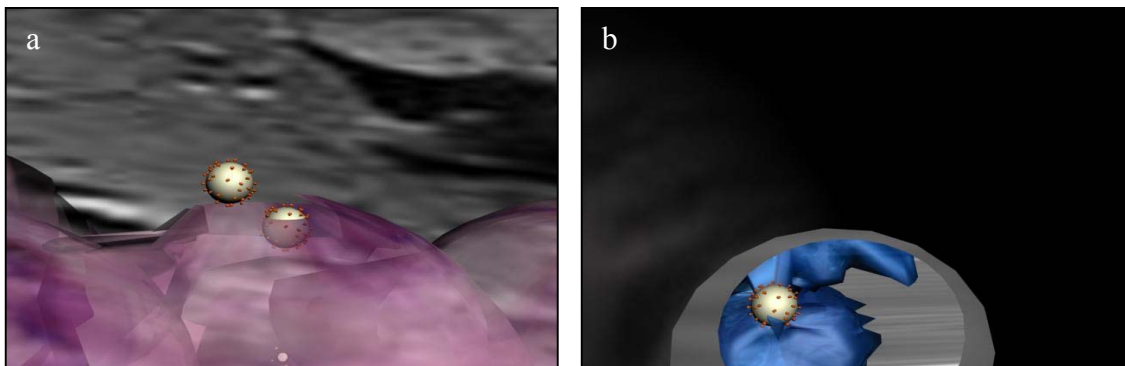



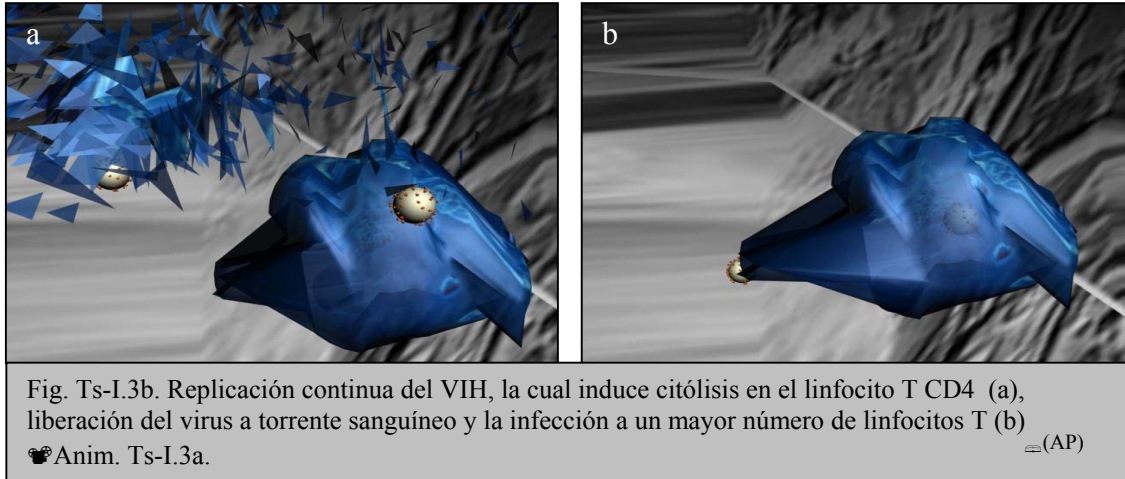
Fig. Ts-I.3a. Infección de las células dendríticas de Langerhans del epitelio vaginal o anal (a), diseminación a ganglios linfáticos con la consiguiente infección a linfocitos CD 4 (b).

 Anim. Ts-I.3a.

^{=(AP)}



En los ganglios linfáticos se produce una replicación continua del virus con la consiguiente liberación del virus y linfocitos T infectados a la sangre. Pueden producirse reducciones del número de los linfocitos T CD4 a consecuencia de la citólisis inducida por el VIH, citólisis inmunitaria de los linfocitos T citotóxicos o por la diferenciación terminal natural de los linfocitos T que se produciría en respuesta a un abundante contacto con el antígeno VIH (fig. Ts-I.3b). ^{=(1, 7, 12)}



La mayor difusión de virus en sangre, a medida que el número de linfocitos CD4 desciende, guarda una relación directa con la evolución de los síntomas del SIDA. ^{=(1, 7, 12)}

El VIH induce diversos efectos citopatológicos que pueden matar a los linfocitos T. Entre éstos se incluye una acumulación de copias no integradas de DNA circular del genoma, aumento de la permeabilidad de la membrana plasmática, formación de sincicios e inducción de apoptosis (muerte celular programada). La relativa capacidad del VIH de matar las células diana guarda relación con la cantidad de CD4 expresado por la célula. Los macrófagos pueden escapar a la acción citolítica del VIH porque expresan menos CD4 que los linfocitos T. Las proteínas accesorias del VIH son importantes para su replicación y su virulencia. La proteína NEF parece ser esencial para favorecer la progresión de la infección por VIH hasta el SIDA. ^{=(1, 7, 12)}

La respuesta inmunitaria al VIH restringe la infección viral pero contribuye a la patogénesis. Se generan anticuerpos neutralizantes contra la gpl20 y participan en las respuestas de citotoxicidad celular dependiente de los anticuerpos. Sin embargo, el virus recubierto de anticuerpos es infeccioso y es absorbido por los macrófagos. Los linfocitos T CD8 son críticos para controlar la progresión de la enfermedad del VIH. Los linfocitos T CD8 pueden matar las células infectadas por acción citotóxica directa y produciendo factores supresivos que restringen la replicación viral, induciendo las quimiocinas que también bloquean la unión del virus con su correceptor. Sin embargo, los linfocitos T CD8 se tienen que activar con los linfocitos T CD4; el número de linfocitos T CD8 desciende paralelamente con el número de linfocitos T CD4 y su reducción guarda relación con la progresión de la enfermedad del SIDA. ^{=(1, 7, 12)}

El VIH tiene varias formas de escapar al control inmunitario, las más significativas son la capacidad del virus para mutar, alterar su antigenicidad y escapar a la eliminación por anticuerpos, así como su eliminación sistemática de linfocitos T CD4. ^{=(1, 7, 12)}



La infección persistente de los macrófagos y los linfocitos T CD4 también mantiene al virus en una célula privilegiada inmune. ^{=(1, 7, 12)}

El curso de la infección por VIH discurre paralelo al número de linfocitos T CD4 y la cantidad de virus en sangre. Inicialmente hay una gran explosión de producción de virus y viremia, lo que corresponde con la aparición de un síndrome similar a una mononucleosis. Los niveles de virus en sangre descienden durante el período de latencia clínica, pero la replicación continúa en los ganglios linfáticos. En una fase más avanzada de la enfermedad los valores de virus en sangre aumentan, los niveles de CD4 están significativamente reducidos, se ha destruido la estructura de los ganglios linfáticos y el paciente queda inmunosuprimido. ^{=(1, 7, 12)}

El papel principal de los linfocitos auxiliares T CD4 en el inicio de la respuesta inmunitaria inducida por la infección por VIH. Los linfocitos activados T CD4 inician las respuestas inmunitarias al segregar las citocinas necesarias para la activación de los macrófagos distintos de los linfocitos T, B y citotóxicos naturales. Cuando no existen linfocitos T CD4 o no son funcionales, las respuestas inmunitarias específicas de antígeno (especialmente las respuestas inmunitarias celulares) están discapacitadas y las respuestas humorales son descontroladas. La pérdida de los linfocitos T CD4 responsables de generar la hipersensibilidad tardía permite la aparición de muchas infecciones intracelulares oportunistas características del SIDA.

Además de los trastornos de inmunosupresión, el VIH también puede provocar anomalías neurológicas. Las células de la microglía y los macrófagos son el tipo celular predominante de un cerebro infectado con VIH, pero las neuronas y las células de la microglía también pueden estar infectadas. Los monocitos y células de la microglía pueden desprender sustancias neurotóxicas o factores quimiotácticos que estimulen las respuestas inflamatorias en el cerebro. También es posible que el virus provoque efectos citopatológicos directos sobre las neuronas. ^{=(1, 7, 12)}

4. Cuadro clínico

El SIDA es una de las epidemias más devastadoras. La mayoría de individuos infectados por VIH acaban presentando sintomatología y la inmensa mayoría de éstos acaban por sucumbir a la enfermedad (anim. Ts-I.4) La enfermedad del VIH progresa desde una infección asintomática hasta una inmunodepresión profunda, descrita como SIDA totalmente desarrollado. La enfermedad relacionada con el SIDA consiste esencialmente en infecciones oportunistas, cáncer y los efectos directos del VIH sobre el sistema nervioso central. Aunque es raro, existen casos de supervivientes de larga duración. Algunos de éstos son el resultado de la infección con cepas de VIH que carecen de la proteína funcional NEF. La resistencia el virus guarda relación con la falta de expresión del correceptor quimiocina del virus. Los síntomas iniciales tras la infección por VIH (2 a 4 semanas después de la infección) se pueden parecer a los de las infecciones de gripe o mononucleosis, consistentes en una meningitis «aséptica» o un exantema que aparece hasta 3 meses después de la infección. Igual que en la mononucleosis, los síntomas se derivan de las respuestas inmunitarias desencadenadas por una extensa infección de células linfoides (fig. Ts-I.4a). Estos síntomas desaparecen espontáneamente al cabo de 2 a 3 semanas, y van seguidos de un período de infección asintomática o una linfadenopatía generalizada persistente que puede durar varios años. Durante este período el virus se multiplica en los ganglios linfáticos. ^{=(1, 8, 15, 20)}



El deterioro de la respuesta inmunitaria está indicado por el aumento de la sensibilidad a los microorganismos patógenos oportunistas, especialmente las respuestas DTH controladas por los linfocitos T CD4 (levaduras, virus herpes o bacterias intracelulares). El inicio de los síntomas está relacionado con la reducción del número de linfocitos T CD4 por debajo de $450/\mu\text{L}$ y el aumento de los niveles de virus y proteína p24 en sangre. El SIDA totalmente desarrollado aparece cuando los recuentos de linfocitos T CD4 descienden por debajo de $200/\mu\text{L}$, y consiste en la

aparición de enfermedades más significativas, incluido el síndrome de adelgazamiento del VIH (pérdida de peso y diarrea durante más de un mes) y la aparición de enfermedades indicadoras como el sarcoma de Kaposi, o enfermedades oportunistas específicas, concretamente una neumonía por *Pneumocystis carinii*, complejo *Mycobacterium avium* intracelular y un cuadro grave provocado por el citomegalovirus. El SIDA se puede manifestar de distintas formas, incluidas linfadenopatía y fiebre, infecciones oportunistas, tumores malignos y demencia relacionada con el SIDA. ^{=(1, 4, 6, 8)}



Fig. Ts-I.4a. Síntomas iniciales por infección de VIH. Arriba. Meningitis aséptica. Abajo izq. Púrpura generalizada. Abajo derecha. Foliculitis eosinofílica.

Linfadenopatía y fiebre.

Pueden aparecer linfadenopatía y fiebre, y esta combinación de síntomas clínicos se ha denominado el complejo relacionado con el SIDA (CRS). Es un proceso que se desarrolla de forma insidiosa y que puede ir acompañado por pérdida de peso y malestar. Estos síntomas pueden persistir indefinidamente o progresar. Los síntomas también pueden incluir infecciones oportunistas, diarrea, sudores nocturnos y fatiga. En África el adelgazamiento patológico se denomina «enfermedad delgada». ^{=(15, 18, 20)}

Infecciones oportunistas.

Las infecciones normalmente benignas provocadas por gérmenes tales como *Candida albicans* y otros hongos, virus DNA capaces de producir enfermedades recurrentes, parásitos y bacterias de crecimiento intracelular, pueden provocar una enfermedad significativa tras la depleción de linfocitos T CD4 provocada por el VIH. La neumonía por *Pneumocystis carinii* es un síntoma principal de SIDA. La candidiasis oral (hongos), toxoplasmosis cerebral y meningitis criptocócica también aparecen con frecuencia, así como infecciones prolongadas y graves provocadas por los virus herpes (virus herpes simple; virus varicela zoster; virus de Hod (leucoplaquia vellosa de la boca, linfomas asociados al virus de Epstein-Barr); citomegalovirus [especialmente retinitis, neumonía y enfermedad intestinal]; y papovavirus (virus JC que provocan leucoencefalopatía multifocal progresiva)). La tuberculosis y otras enfermedades mycobacterianas y diarrea provocadas por gérmenes patógenos habituales (especies de *Salmonella*, *Shigella* y *Campylobacter*) y gérmenes inusuales (especies de criptosporidios, micobacterias, amebas) también constituyen problema frecuentes. ^{=(1, 6, 15, 18)}



Tumores malignos.

El tumor maligno más destacado que se desarrolla en paciente con SIDA es el sarcoma de Kaposi asociado con el virus herpes humano-8, y un cáncer cutáneo que en otras circunstancias es benigno, que en los pacientes inmunodeficientes se disemina hacia los órganos internos. También son frecuentes los linfoma no hodgkinianos y linfomas relacionados con el virus de Epstein-Barr. ^{=(1, 4)}



Fig. Ts-I.4b. Sarcoma de Kaposi

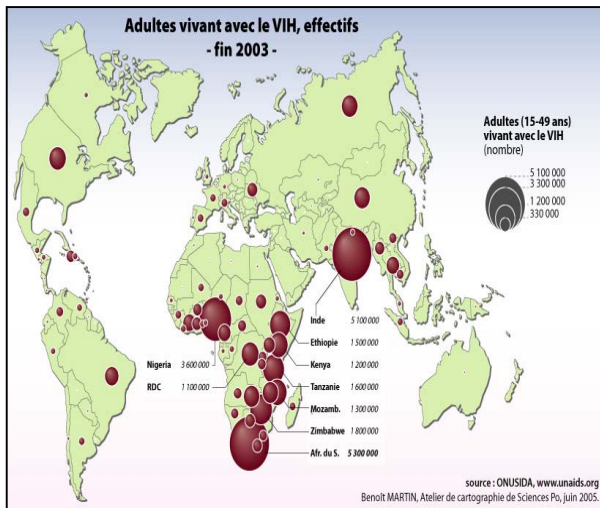
Demencia relacionada con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

La demencia relacionada con el SIDA puede ser el resultado de una infección por VIH de las células de la microglía y las neuronas del cerebro. Los pacientes con este cuadro pueden padecer un deterioro progresivo de su capacidad intelectual y otros síntomas de trastornos neurológicos similares a los de las primera fases de la enfermedad de Alzheimer. También puede haber un deterioro neurológico, resultado de la infección con una de la múltiples infecciones oportunistas. ^{=(1, 4, 6, 8, 15, 18, 20)}

5. Epidemiología

De acuerdo al número total de casos acumulados de VIH/SIDA, México ocupa el tercer lugar en el continente americano, después de Estados Unidos y Brasil. Si se refiere a la tasa de incidencia anual

(indicador más fidedigno de la pandemia), México ocupa el lugar número 14 en América (fig. Ts-I.5). ^{=(1, 4, 5, 6, 20)}



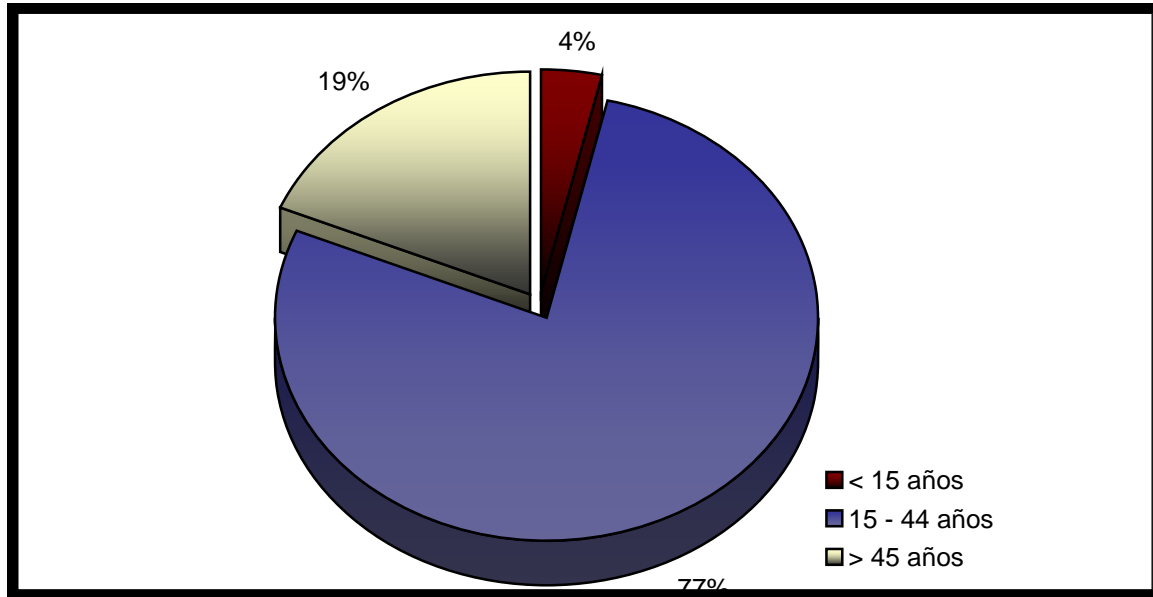
Según estimaciones, el inicio de la epidemia en México se sitúa en el año de 1981, presentando, a través de los años, diferentes comportamientos epidemiológicos siendo el actual de aparente estabilización. Se han registrado alrededor de 64,000 casos (considerando el subregistro y el retraso en la notificación de los casos) desde el inicio de la epidemia y 27,511 muertes durante el periodo 1983-1997. ^{=(1, 4, 5, 6, 20)}

Las estimaciones actuales considerando diversas comparaciones internacionales, evidencian que alrededor de 150,000 personas son portadoras del VIH en

México, la gran mayoría (78.6%) entre las edades de 15 y 44 años, por lo cual el SIDA representa la tercera causa de muerte en hombres de 25 a 44 años y la sexta causa de muerte en mujeres de este grupo de edad. ^{=(1, 4, 5, 6, 20)}

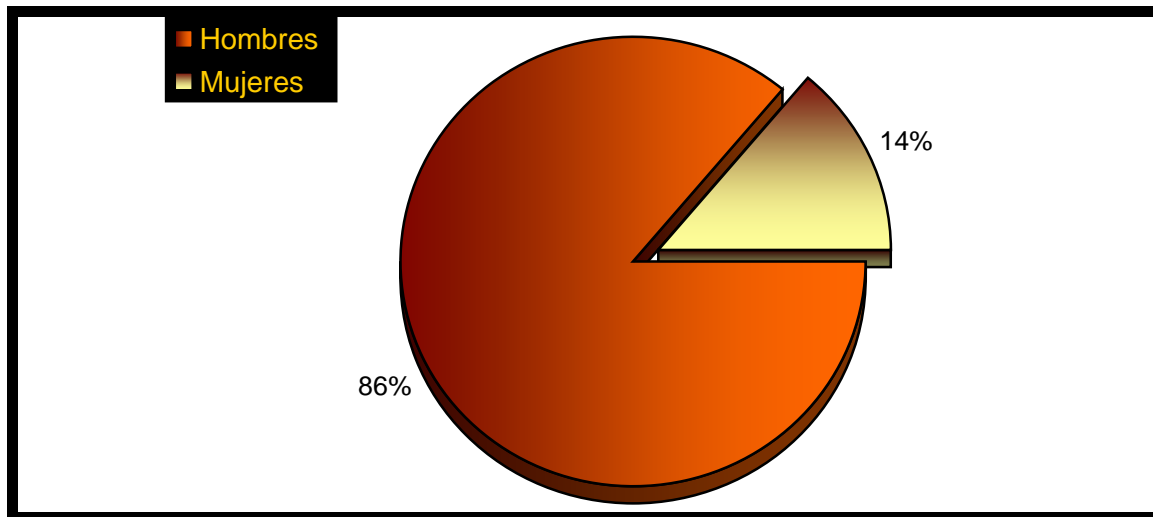


Gráfico. Ts. 1 casos de SIDA de acuerdo a edades.



Entre los otros grupos de edad, 3.6% de los casos corresponden a menores de 15 años y el 17.8% al grupo de 45 o más años. El 86% de los casos corresponden a hombres y el 14% mujeres, existiendo una relación hombre/mujer de 6/1. ^(1, 4, 5, 6, 20)

Gráfico. Ts. 2. Relación personas infectadas hombres vs mujeres.



6. Diagnóstico

Los análisis de infección por VIH se realizan por una de estas tres razones:

- Para identificar a las personas que padecen la infección para poder iniciar un tratamiento farmacológico antiviral.



- Para identificar a los portadores que pueden transmitir la infección a otros (especialmente donantes de sangre o de órganos, mujeres embarazadas y parejas sexuales).
- Para confirmar el diagnóstico de SIDA. =(1, 3, 4, 11, 18, 37, 40)

La naturaleza crónica de la enfermedad permite el uso de análisis serológicos para documentar una infección por VIH. No obstante, los análisis serológicos no pueden identificar a personas infectadas recientemente. El virus del VIH es muy difícil de cultivar, por lo que habitualmente no se intenta su cultivo. El hallazgo del antígeno viral p24, la enzima transcriptasa inversa, o el RNA viral en muestras de sangre, indica la presencia de una infección reciente o una fase tardía de la enfermedad. El RNA viral de la sangre se puede detectar mediante la reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa y mediante métodos de cadena ramificada de DNA. Los valores en sangre de RNA viral también son útiles para controlar el éxito del tratamiento antiviral. =(1, 3, 4, 11, 18, 37, 40)

Serología.

Se denomina pruebas serológicas a las realizadas sobre el suero, uno de los componentes de la sangre, para detectar anticuerpos. De este modo existen análisis serológicos para detectar distintos tipos de enfermedades: hepatitis B, sífilis, chagas, toxoplasmosis y VIH. Habitualmente se usa la expresión "seropositivo" como sinónimo de VIH positivos, pero ambos términos no significan lo mismo: la persona VIH positiva es seropositiva para el VIH. =(1, 3, 4, 11, 18, 37, 40)

La primera prueba que suele hacerse para detectar la presencia del virus es conocida como ELISA. Existen otras similares (procedimientos de hemaglutinación), pero la ELISA es la más frecuente. Esta prueba, como toda prueba serológica no reconoce el virus, sino los anticuerpos generados por el organismo para defenderse de él. Es decir, si hay anticuerpos, hay virus. =(1, 3, 4, 11, 18, 37, 40)

Sin embargo, la prueba de ELISA puede dar resultados falsos positivos y no detectar una infección reciente. En consecuencia, para confirmar los resultados seropositivos se utilizan procedimientos más específicos, como el análisis Western blot que determina la presencia de anticuerpos contra los antígenos virales (p24 y p31) y glucoproteínas (gp41 y gp120/160). Los anticuerpos contra el VIH pueden desarrollarse lentamente, tardando en la mayoría de pacientes de 4 a 8 semanas en aparecer; sin embargo, hasta en el 5% de los infectados pueden llegar a tardar seis meses. =(1, 3, 4, 11)

Estudios inmunológicos.

El estado de una infección por VIH se puede deducir de un análisis de subpoblaciones de linfocitos T. En los individuos infectados por VIH el número total de linfocitos CD4 y la proporción entre linfocitos facilitadores e inductores (proporción CD4:CD8) son anormalmente bajos. La concentración concreta de linfocitos CD4 identifica la fase del SIDA. =(1, 3, 18, 37, 40)

Hay un período que se denomina "período ventana" y se utiliza para dar cuenta del tramo inicial de la infección durante el cual los anticuerpos generados por el organismo no son detectados por las pruebas serológicas habituales. Es necesaria una determinada cantidad de anticuerpos para que las pruebas puedan detectarlos. Este período se extiende desde el ingreso del virus al organismo hasta el momento en que este genera el número de



anticuerpos necesarios para ser captados por las pruebas de laboratorio. Puede durar tres meses, o más. Por esta razón es aconsejable reiterar las pruebas cada tres meses a lo largo de un año. ^{=(1, 3, 4, 11, 18, 37, 40)}

Durante el "período ventana" las personas infectadas son seronegativas ya que el resultado de los estudios es negativo. Pero más allá de que no se detecten los anticuerpos en sangre, el período ventana es un período de alta contagiosidad durante el cual el virus se está multiplicando de manera muy rápida. ^{=(1, 3, 4, 11, 18, 37, 40)}

Actualmente ya se cuentan con pruebas mas eficientes en la detección de ciertos anticuerpos (α p24) y acortar el periodo de ventana ó bien otras que buscan antígenos.

7. Profilaxis y tratamiento

El común denominador de los tratamientos aplicados en la actualidad es la combinación de distintos fármacos antiretrovirales, comúnmente llamada "cócktel" denominado tratamiento antiviral sumamente activo (HAART). Estos "cóckteles" reemplazaron a las terapias tradicionales de un solo fármaco, que sólo se mantienen en el caso de las embarazadas VIH positivas. Los diferentes fármacos tienden a impedir la multiplicación del virus y hacen más lento el proceso de deterioro del sistema inmunitario. El "cócktel" se compone de dos fármacos inhibidores de la transcriptasa inversa (los fármacos: AZT, DDI, DDC, 3TC y D4T) y un inhibidor de otras enzimas, las proteasas. ^{=(1, 18)}

Al inhibir diferentes enzimas, los fármacos intervienen en diferentes momentos del proceso de multiplicación del virus, impidiendo que dicho proceso llegue a término. La ventaja de la combinación reside, justamente, en que no se ataca al virus en un solo lugar, sino que se le dan "simultáneos y diferentes golpes". Los inhibidores de la transcriptasa inversa introducen una información genética "equivocada" o "incompleta" que hace imposible la multiplicación del virus y determina su eliminación. Los inhibidores de las proteasas actúan en células ya infectadas impidiendo el "ensamblaje" de las proteínas necesarias para la formación de nuevas partículas virales. La terapia multifármaco puede reducir los niveles en sangre del virus hasta prácticamente cero y puede reducir la morbilidad y la mortalidad en muchos pacientes con SIDA avanzado. ^{=(1, 6, 8, 16, 17, 18)}

Se establece entonces lo siguiente:

- 1) Los fármacos sólo pueden actuar cuando el virus se está multiplicando.
- 2) El virus sólo puede multiplicarse cuando la célula se está reproduciendo.
- 3) Los fármacos podrán actuar en aquellas células que se estén reproduciendo y les será imposible entrar en aquellas que estén en período de latencia.

Educación.

La vía principal de control de la infección por VIH es la educación de la población respecto de los métodos de transmisión y las medidas que pueden impedir la transmisión del virus. Por ejemplo, las relaciones monógamas, la práctica del sexo seguro y el uso de

preservativos reduce la posibilidad de contagio. Puesto que las agujas contaminadas son la principal fuente de VIH entre los adictos a drogas por vía parenteral, se debe explicar a la gente que no deben compartir las agujas. En algunos lugares, se han hecho esfuerzos para proporcionar material estéril a los adictos a drogas por vía parenteral.



Control de sangre y hemoderivados.

Los donantes de sangre potenciales se examinan antes de dar sangre, y los hemoderivados se analizan antes de ser utilizados. Los individuos que anticipan una necesidad futura de sangre, como los que están en lista de espera para cirugía, deberían considerar la donación de sangre con anterioridad. Para limitar la epidemia mundial, también se debe iniciar un control de la sangre en los países en vías de desarrollo. ^{=(17, 18)}

Entre las precauciones en el personal de salud se incluyen el llevar ropa protectora (guantes, mascarilla, gafas) y utilizar otras barreras que impidan el contacto con hemoderivados. Las superficies contaminadas se deben desinfectar con, etanol o isopropanol al 70%, glutaraldehído al 2%, formol al 4% o agua oxigenada al 6%. En cuanto a la ropa, para inactivar el VIH basta con lavarla en agua caliente con detergente. ^{=(16, 17)}

Desarrollo de una vacuna.

No existen vacunas contra el VIH a pesar de que se han hecho muchos intentos. Una vacuna adecuada impediría la adquisición del virus por parte de los adultos y la transmisión del virus de las madres VIH positivas a sus hijos; también impediría la progresión de la enfermedad.

En la actualidad, se lleva a cabo el análisis de otro tipo de vacunas de las cuales se destacan:

- 1) Basadas en el DNA: Consisten en "fragmentos virales", que al ser inyectados en el organismo pasan a formar parte de la maquinaria celular. Una vez incorporados, los fragmentos producen proteínas típicas del virus, que no son infectivas, porque no se trata del virus completo, sino de una parte, pero resultan suficientes como para activar el batallón inmunitario. De este modo, un individuo sano genera anticuerpos control contra el VIH y en caso de infectarse, su sistema inmunitario estará preparado de antemano para el ataque. Los laboratorios norteamericanos Merck y Apollon llevan realizados estudios en monos "con buenos resultados". Según informó la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) de los Estados Unidos ya dio luz verde para iniciar la primera etapa clínica en individuos sanos.
- 2) De origen combinado: La compañía francesa Pasteur-Merieux-Connaught está evaluando la efectividad de una combinación de GP120 y ALVAC (otro tipo de vacuna de DNA). Los resultados obtenidos hasta ahora son auspiciosos. ^{=(1, 6, 8, 16, 17, 18)}

Tabla. Ts-3 Posibles tratamientos antivirales en la infección por VIH.

Análogos nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa.	Inhibidores de la proteasa.
Acidotimina (AZT) (Zidovudina). Didesoxiciditidina (ddC) (Zalcitabina). Didesoxiinosina (ddI) (Didanosina). d4T (Estavudina). 3TC (Lamivudina). ABC (Abacavir).	Saquinavir (Invirase/Fortovase). Ritonavir (Norvir). Indinavir (Crixivan). Nelfinavir (Viracept). Amprenavir (Agenerase).



Tabla. Ts-3(cont.) Posibles tratamientos antivirales en la infección por VIH.

Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa.	Terapia antirretroviral sumamente activa (HAART) (combinación).
Nevirapina (Viramune). Delavirdina (Rescriptor). Efavirenz (Sustiva).	Indinavir/AZT/3TC. Ritonavir/AZT/3TC. Nelfinavir/AZT/3TC. Nevirapine/AZT/ddI. Nevirapine/Indinavir/3TC.

El empleo de fármacos antirretrovirales mejoró y prolongó la sobrevivencia de muchos enfermos. Pero la realidad nos muestra que la enfermedad todavía no tiene un tratamiento curativo, y es por esta razón, la lucha debe centrarse en adecuadas tareas de prevención en la lucha contra el SIDA. Y es la **educación** la clave de la prevención en la lucha contra el SIDA, y debe actuar como refuerzo en los sistemas de salud.

Aquellos países que no implementaron campañas de difusión ante la aparición de los primeros casos de la enfermedad están pagando un precio muy alto en vidas humanas perdidas. Las campañas han puesto especial interés en los aspectos preventivos. Las campañas deben llevar a la población un mensaje claro y directo, que no deje dudas acerca de las conductas de riesgo que pueden exponer al VIH, y cuál es la forma de evitarlas.

Se podría decir que en la actualidad la **única vacuna es la buena información** y que sólo hay algo más peligroso que el SIDA: **La Ignorancia.**

SIDA no te dejes llevar por la indiferencia. ^(1, 6, 8, 16, 17, 18)



II. Papilomavirus

1. Antecedentes Históricos

el cuello del útero, con el objeto de identificar los primeros cambios iniciales de las lesiones malignas: El colposcopio. ^(1,27)

George N. Papanicolaou en 1928 hizo la observación incidental de que en extendidos de células tomadas de la vagina en el humano pueden observarse células derivadas del cuello uterino, en 1939 Papanicolaou fue capaz de identificar en los extendidos células cancerosas, en pacientes con cánceres del útero sin otras manifestaciones de la enfermedad posteriormente el método se perfeccionó al tomar las muestras directamente del cervix y no sólo de la vagina. ^(1,27)

La década del 40 y en los Estados Unidos, George Papanicolaou publica su artículo " El valor diagnóstico del frotis vaginal en el cáncer de útero". A partir de entonces el método conocido como "Papanicolaou" se difunde rápidamente por el mundo. ^(1,27)

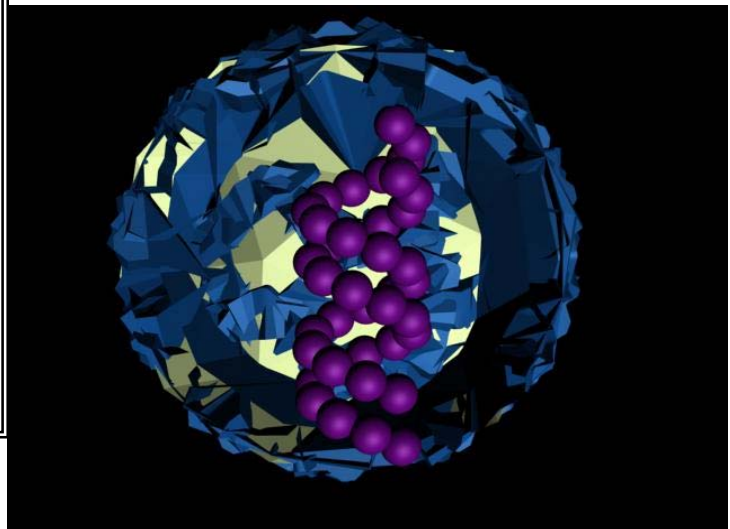
Zur Hausen H. en 1976 fue el primero en relacionar y estudiar al virus del papiloma humano. ^(1,27)

Hacia 1927 en Alemania, un joven médico, Hans Hinselmann idea un aparato de aumento para poder estudiar en directo

2. Descripción

^(1,2)

- Género: Papillomavirus
- Familia: Papovaviridae
- Virus desnudos
- 50 – 55 nm de diámetro
- Cápside icosaédrica
- 72 capsómeros
- Material genético: DNA
- Doble cadena
- Circular
- 8000 pb



 Véase:

Anim. Ts-II.2a.

^(AP)



Genoma del papilomavirus.

Región larga de control (RLC) representa el 15% de genoma viral

Tabla. Ts-4. Proteínas codificadas en la región larga.

	•RE 2	<ul style="list-style-type: none"> •Promotor temprano a partir del cual se transcriben los oncogenes E6 y E7 •Posee una caja TATA funcional •Sitios de interacción de la proteína viral E2 •Sitios de unión para el factor celular Sp1 (proteína estimulante de la transcripción) origen de replicación del DNA viral dependiente de las proteínas virales E1 v E2.
	•CE	<ul style="list-style-type: none"> •Participación conjunta de factores celulares promueve la actividad del promotor temprano exclusivamente en células de origen epitelial •Sitios de asociación específica de diversos factores de transcripción de origen celular •AP-1 •NF-1/CTF •Octa-1 •TEF o F •Elemento de respuesta a glucocorticoides (ERG), el cual promueve la transcripción de PVH por un estímulo hormonal.

=(AP)

Región temprana (E= Early) representa el 45% del genoma viral.

Tabla. Ts-5. Proteínas codificadas en la región temprana.

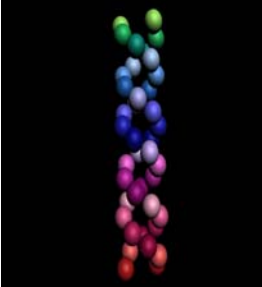
	Proteínas no estructurales, que controlan la replicación del DNA e inducen carcinoma	<p>E1 controla la replicación episomal del DNA, a través de la codificación de un modulador de (E1-M), y de un factor de replicación (E1-R)</p> <p>E2 reprime o activa los promotores virales. Codifica un factor represor de transcripción (E2-TR) que inhibe la transcripción del promotor P97, el cual dirige la síntesis de E6 y E7</p> <p>E3 aún no se conoce el producto proteico ni la función</p> <p>E4 produce proteínas que intervienen en la maduración de las partículas virales Se cree que esta proteína inicia los cambios coilócíticos en las células epiteliales</p> <p>E5 produce una pequeña proteína de 44 aminoácidos que se une a la membrana citoplasmática. La pérdida o mutación de esta región, evita la replicación episomal del DNA y favorece la integración del DNA al cromosoma</p> <p>E6 y E7 producen dos oncoproteínas transformantes</p>
--	--------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

=(AP)

La región tardía (L) corresponde al 40% del genoma. =(1, 2)



Tabla. Ts-6. Proteínas codificadas en la región tardía.

	Genes que codifican para proteínas estructurales de la cápside :	L1 produce una proteína de 54,000 d que se produce a mayor cantidad.
		L2 produce una menor cantidad de proteína, y es específica para cada tipo viral.

=(AP)

3. Patogénesis

Los papilomavirus ocasionan lesiones mucosas y cutáneas conocidas como verrugas, las cuales esporádicamente llegan a degenerar en formas malignas, estos virus se transmiten de persona a persona especialmente en los adultos. Por las características de ácido nucleico, proteínas capsídicas y enzimas se conocen 6 papilomavirus; clínicamente, las lesiones se observan como neoformaciones verrucosas que reciben los nombres de verrugas comunes de las manos, verrugas plantares en mosaico, verrugas planas, condiloma acuminado y papiloma laríngeo juvenil. Se consideran como principales agentes de cáncer cervical, vulvar y del pene, y de carcinoma de células escamosas. =(1, 7, 12, 13)

Los papilomavirus infectan y se replican en el epitelio escamoso, de la piel (verrugas) y membranas mucosas (papiloma genital, oral y conjuntival) donde inducen la proliferación epitelial. Los tipos de VPH son muy específicos de los tejidos, provocando distintos cuadros patológicos. La verruga se desarrolla a consecuencia del estímulo viral del crecimiento celular y el engrosamiento de los estratos basal y espinoso, así como del estrato granuloso (anim. Ts-II.3). Los coilocitos, característicos de la infección por papilomavirus, son queratinocitos dilatados con halos transparentes que rodean los núcleos arrugados. Normalmente una verruga tarda entre 3 y 4 meses en desarrollarse. La infección viral suele permanecer local y generalmente cura de forma espontánea, pero puede recurrir. El potencial oncógeno del VPH se ha estudiado extensamente. Se ha encontrado DNA viral en tumores benignos y malignos, especialmente papilomas mucosos. El VPH -16 y el VPH -18 provocan papilomas cervicales y displasia, y por lo menos el 85% de los carcinomas cervicales contienen DNA de VPH integrado, antes que DNA de tipo plásmido. Frecuentemente la integración provoca que los genes E1 y E2 se inactiven, impidiendo así la replicación vírica sin impedir la expresión de los genes E6 y E7. Las proteínas E6 y E7 del VPH -16 y el VPH -18 se han identificado como oncogenes, porque se unen e inactivan las proteínas supresoras del crecimiento celular (supresor de transformación), p53 y el producto genético retinoblastoma p105 (p105RB). El E6 se une a la proteína p53 y la marca para su degradación, y la E7 se une e inactiva el p105RB. Sin estos frenos del crecimiento celular, la célula es más sensible a la mutación, aberraciones cromosómicas o la acción de un cofactor y, por tanto, da lugar a un cáncer. =(1, 7, 12, 13)



No se conoce el mecanismo por el cual se curan los papilomas. Sin embargo, se conoce que la inmunidad mediada por células es un factor importante, porque los individuos inmunodeprimidos presentan recurrencias y cuadros más graves cuando padecen infecciones por papilomavirus. ^{=(1, 7, 12, 13)}

4. Cuadro clínico

Verrugas.

Una verruga es una proliferación benigna y autolimitada de la piel que se resuelve con el tiempo. La mayoría de población con una infección por VPH tienen los tipos habituales del virus (VPH -1 a VPH -4) que infectan las superficies queratinizadas, normalmente de las manos y de los pies. La infección inicial se produce durante la infancia o principio de la adolescencia. El período de incubación hasta que aparece una verruga puede ser de hasta 3 a 4 meses. El aspecto de la verruga (abovedada, plana o plantar) depende del tipo de VPH y del punto infectado (fig. Ts-II.4a). ^{=(1, 8, 22, 24, 28)}



Fig. Ts-II.4a Verruga en mano ocasionada por papilomavirus.

Tumores benignos de cabeza y cuello.

Los tumores epiteliales más benignos de la cavidad oral son los papilomas orales aislados. Son pediculados con un tallo fibrovascular, y su superficie acostumbra a tener un aspecto áspero y papilar. Pueden aparecer en individuos de cualquier grupo de edad, acostumbran a ser solitarios y raramente recurren tras su extirpación quirúrgica. Los papilomas laríngeos acostumbran a estar provocados por VPH -6 y VPH -11, y son los tumores epiteliales benignos más frecuentes de la laringe. Sin embargo, la papilomatosis laríngea puede representar un riesgo de muerte en los niños a causa del riesgo de que los papilomas obstruyan las vías respiratorias. Ocasionalmente los papilomas pueden extenderse hacia la tráquea y los bronquios. ^{=(1, 8, 21, 22)}

Verrugas anogenitales.

Las verrugas genitales (condilomas acuminados) aparecen casi exclusivamente en el epitelio escamoso de los genitales externos y zona perianal. Aproximadamente el 90% están provocados por VPH -6 y VPH -11. Las lesiones anogenitales infectadas por estos tipos de VPH raramente se transforman en malignas en individuos por lo demás sanos (fig. Ts-II.4b). ^{=(1, 8, 28)}



Fig. Ts-II.4b. Verruga ano-genitales

Displasia y neoplasia cervicales.

Actualmente la infección del tracto genital por VPH se considera una enfermedad común de transmisión sexual. Aproximadamente en el 5% de todos los frotis cervicales teñidos con Papanicolaou se detectan los cambios citológicos característicos de esta infección viral (coilocitos). La infección del tracto genital por VPH -16 y VPH -18, y más raramente por otros tipos de VPH va asociada a neoplasia cervical



Fig. Ts-II.4c. Neoplasia cervical por papilomavirus



intraepitelial y cáncer. Los primeros cambios neoplásicos identificados mediante el microscopio óptico se denominan displasia. Aproximadamente entre el 40 y el 70% de las displasias leves regresan espontáneamente. ^{=(1, 8, 21, 22, 24, 28)}

Se cree que el cáncer cervical se desarrolla mediante una serie de cambios celulares progresivos, desde una neoplasia leve (neoplasia intraepitelial cervical CIN I), pasando por una moderada (CIN II) hasta una displasia grave o carcinoma *in situ*. Esta secuencia de acontecimientos puede producirse durante 1 a 4 años (fig. Ts-II.4c). ^{=(1, 8, 21, 22, 24, 28)}

5. Epidemiología

El VPH resiste la inactivación y se puede transmitir con los fómites, como las superficies de los mostradores o muebles, suelos de baño y toallas. La

difusión asintomática puede facilitar la transmisión. La infección por VPH se adquiere por:

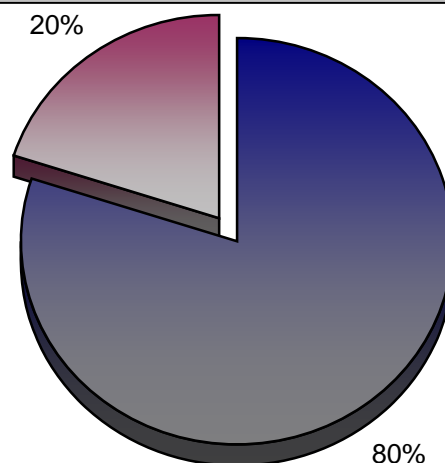
- Contacto directo a través de pequeñas roturas en la piel o en la mucosa.
- Durante las relaciones sexuales.
- Cuando el feto pasa a través del canal del parto infectado.
- Al aplastar una verruga (un hábito de la infancia).

En los niños y los adultos jóvenes lo más frecuente son las verrugas comunes, plantares y planas. En los niños pequeños y adultos de mediana edad pueden aparecer papilomas laríngeos. ^{=(1, 5, 24, 25, 29)}

Algunos tipos de VPH son enfermedades de transmisión sexual entre individuos sexualmente activos. El VPH -16 y el VPH -18, y algunos otros tipos, están íntimamente relacionados con el carcinoma cervical, la segunda causa de muerte por cáncer en las mujeres. ^{=(1, 5, 24, 25, 29)}

El cáncer cervicouterino (CACU) es uno de los principales problemas de salud pública en el ámbito mundial. Anualmente se diagnostican 500.000 casos nuevos, de los cuales 80% corresponden a los países en vías de desarrollo (Gráfico Ts.4). ^{=(1, 5, 24, 25, 29)}

Gráfico Ts. 3. Casos de cáncer cervicouterino en países en vías de desarrollo





En Latinoamérica se presentan cada año 68.000 casos nuevos. A lo largo de las tres últimas décadas, la mortalidad por cáncer cervicouterino en los países industrializados ha disminuido en forma sostenida, no así en los países en vías desarrollo, donde se ha mantenido estable. ^{=(1, 5, 29)}

En un estudio realizado en Latinoamérica se encontró que Cuba, México y el Caribe tienen las mayores tasas de mortalidad por CACU.

En México el CACU es la primera causa de muerte por neoplasia en mujeres de vida reproductiva, a pesar de los esfuerzos realizados por la Secretaría de Salud, ya que desde 1974 existe un programa de detección oportuna de cáncer cervicouterino, el cual es nacional y gratuito. ^{=(1, 5, 24, 25)}

Existen suficientes evidencias epidemiológicas y experimentales para afirmar que la infección del tracto genital femenino por algunos tipos del papilomavirus humano (VPH) es el principal factor de riesgo para desarrollar cáncer cervicouterino. Se considera que la infección del tracto genital femenino por este virus es la infección de transmisión sexual más común. ^{=(1, 5, 24, 25, 29)}

Existen más de 100 genotipos del VPH identificados plenamente, y de estos, 30 se han encontrado en el tracto genital femenino, de los cuales los genotipos 16, 18, 45, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68 han sido asociados con mayor frecuencia a CACU, por lo cual se les denomina de alto riesgo. ^{=(1, 5, 24, 25, 29)}

En México **CADA DOS HORAS** muere una mujer por cáncer cervicouterino, 4362 mujeres murieron en México en 1994 por cáncer del cuello uterino (cervix), el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas (cánceres) de la Dirección de Epidemiología de la Secretaría de Salud reportó para el año de 1993, 11,023 casos de neoplasias malignas del cuello del útero, el cáncer del cervix representó el 23% de todas las neoplasias malignas en México. El cáncer cervicouterino **es el primer cáncer a nivel nacional**. ^{=(1, 5, 24, 25, 29)}

El 53.5% de las mujeres con cáncer de cervix tienen entre los 30 y los 54 años, sólo el 26.5% está en una etapa favorable para tener un tratamiento curativo en el momento del diagnóstico.

El cáncer cervicouterino **es un cáncer 100% curable** si se diagnostica a tiempo. ^{=(1, 5, 24, 25, 29)}

6. Diagnóstico

Una verruga se puede confirmar al microscopio basándose en su aspecto histológico característico, que consiste en hiperplasia de las células espinosas y exceso de producción de queratina (hiperqueratosis). El método más ampliamente usado para el diagnóstico temprano y oportuno de esta neoplasia es un método desarrollado inicialmente hace más de 60 años, no es doloroso, es fácil de efectuar y tiene una alta efectividad a un costo relativamente bajo. Es la **citología exfoliativa cervicovaginal** (o **frotis cervicovaginal** o **prueba de Papanicolaou**). En los frotis de Papanicolaou se puede detectar la infección por papilomavirus por la presencia de células epiteliales escamosas coliocíticas (citoplasma con vacuolas), de forma redondeada y que aparecen formando grumos. ^{=(1,3, 11, 13, 39)}

Las sondas moleculares de DNA y la reacción en cadena de la polimerasa son los métodos de elección para confirmar el diagnóstico de una infección por VPH en muestras cervicales y tisulares. Los papilomavirus no crecen en los cultivos celulares y raramente se recurre al análisis de anticuerpos contra VPH, salvo en estudios experimentales. ^{=(1,3, 8, 11, 13, 30, 37, 39)}



7. Profilaxis y tratamiento

La infección en si no requiere tratamiento alguno. Sin embargo, algunas lesiones de la piel causadas por el VPH pueden ser

tratadas. El tratamiento dependerá de su localización, el número de lesiones, y la naturaleza de estos cambios causados en la piel. ^{=(1, 8, 26)}

Si los cambios ocasionados por el virus son leves y de menor importancia, muchas veces el tratamiento no es necesario en ese momento. En estos casos, solo es necesario un seguimiento cuidadoso mediante el autoexamen por la persona afectada, repetir periódicamente la prueba de Papanicolaou, o posiblemente la colposcopia. Muchas veces las defensas naturales del organismo de la persona son suficientes para eliminar estas anomalías leves. ^{=(1, 8, 26)}

En los casos clínicos de infección por VPH que presenten verrugas en ano y cavidad oral el tratamiento es quirúrgico. Las verrugas regresan espontáneamente, aunque la regresión puede tardar meses o años. Las verrugas se extirpan a causa del dolor o malestar, por motivos estéticos y para evitar su contagio a otras partes del organismo o a otros individuos. Se extirpan mediante crioterapia quirúrgica, electrocauterio, o métodos químicos, aunque las recidivas son frecuentes. También son útiles las inyecciones de interferón. Los papilomas laríngeos pueden necesitar extirpación quirúrgica. ^{=(1, 8, 26)}

Actualmente el mejor tratamiento es la prevención, por lo que hay que reducir al mínimo los factores de riesgo, evitar entrar en contacto directo con tejido infectado, por lo que se recomienda el uso del condón, evitar la promiscuidad y evitar uso de prendas íntimas ajenas. ^{=(1, 8, 26)}



III. Virus Herpes Simple II

1. Antecedentes Históricos

La familia de los virus herpéticos es muy numerosa. Incluye virus benignos y malignos, virus de acción inmediata y virus de lenta participación en la patología humana. El VHS fue el primer virus herpes humano identificado. El nombre de herpes se deriva de una palabra griega que significa «reptar». La denominación «calenturas» ya se citaba en la antigüedad, estableciéndose su etiología viral en 1919.

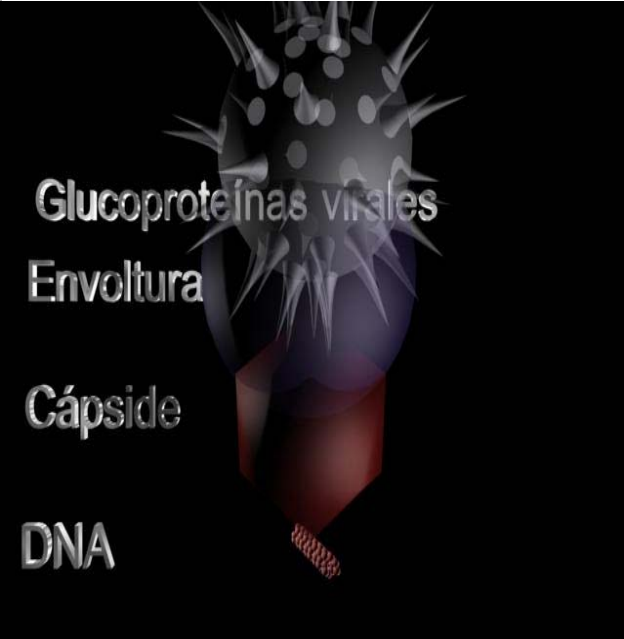
Los dos tipos de virus herpes simple, VHS-1 y VHS-2, comparten muchas características, incluida la homología de DNA, determinantes antigénicos, tropismo tisular y síntomas de enfermedad. De todos modos, aún se pueden distinguir mediante diferencias en estas propiedades. En 1925 se cultivó por primera vez el Virus Herpes Simple II (VHS-II), son parásitos obligados y ocasionan el 70% del herpes genital. ^(1, 23, 32, 41)


La familia de los virus herpéticos es muy numerosa. Incluye virus benignos y malignos, virus de acción inmediata y virus de lenta participación en la patología humana. El VHS fue el primer virus herpes humano identificado. El nombre de herpes se deriva de una palabra griega que significa «reptar». La denominación «calenturas» ya se citaba en la antigüedad, estableciéndose su etiología viral en 1919.

2. Descripción

^(1, 2, 9, 10, 14, 32, 41)

- Familia: Herpesviridae
- Subgrupo: Alfa herpesvirus
- Virión 150 – 200 nm de diámetro
- Cápside icodeltaédrica c/162 capsómeros
- Virus envuelto
- Glucoproteína de envoltura
- 20 polipéptidos
- Adhesión
- Fusión viral
- Evasivos del sistema inmunitario
- Tegumento (espacio entre envoltura y cápside)
- DNA bicatenario doble cadena lineal
- Codifica 80 proteínas
 - Enzimas
 - DNA polimerasa
 - DNA dependiente
 - Enzimas depuradoras
 - Desoxirribonucleasa
 - Timidina quinasa
 - Ribonucleótido reductasa



 Véase:
Anim. R-III.2(a, b, c) ^(AP)



	11 glucoproteínas
	Adherencia viral
	gB
	gC
	gD
	gH
	Fusión
	gB
	Estructurales
	Proteínas de evasión inmunitaria
	gC

=(AP)

3. Patogénesis

Los mecanismos involucrados en la patogénesis del VHS-1 y VHS-2 son muy parecidos. Inicialmente ambos virus infectan y se replican en las células mucoepiteliales para luego establecer una infección latente en las neuronas que las inervan. Generalmente el VHS provoca un cuadro clínico en el punto de infección. El VHS-1 acostumbra a provocar infecciones por encima de la cintura, y el VHS-2 suele provocarlas por debajo de ésta, lo que es consistente con las formas de difusión de estos virus. Otras diferencias entre el VHS-1 y el VHS-2 radican en las características de crecimiento y antigenicidad; asimismo, el VHS-2 tiene una mayor capacidad para causar una viremia, que va acompañada de una sintomatología sistémica similar a la de la gripe. El VHS puede provocar infecciones líticas en la mayoría de las células, infecciones persistentes en linfocitos y macrófagos, e infecciones latentes en las neuronas. Generalmente la inhibición de la síntesis macromolecular celular que induce el virus provoca citólisis, la degradación del DNA de la célula hospedadora, permeabilidad de la membrana, destrucción del citoesqueleto y senescencia de la célula. Además, se producen cambios en la estructura nuclear y marginación de la cromatina, y se producen cuerpos de inclusión de Cowdry de tipo A, intranucleares acidófilos. Muchas cepas de VHS también inician la formación de sincicios. En los cultivos tisulares el VHS elimina rápidamente las células. =(1, 7, 12, 23, 35)

El VHS inicia su infección a través de las membranas mucosas o roturas en la piel. El virus se multiplica en las células y en la base de la lesión, e infecta la neurona que las inerva, desplazándose por transporte retrógrado hasta el ganglio (los ganglios trigéminos en el caso del VHS oral, y el ganglio sacro en el caso del VHS genital). Después el virus volverá al punto inicial de infección y puede ser inaparente o bien provocar lesiones vesiculares. El líquido vesicular contienen viriones infectantes. La lesión de los tejidos está provocada por una combinación de patología viral e inmunopatología. Generalmente la lesión se cura sin producir cicatriz. =(1, 7, 12, 23, 35)

En las neuronas se produce una infección latente que no provoca lesiones detectables. Existen diversos estímulos capaces de activar una recurrencia (p. ej., estrés, traumatismo, fiebre, luz solar [ultravioleta B]). En este caso el virus vuelve a viajar a lo largo del nervio provocando la aparición de lesiones en los dermatomas, siempre en el mismo lugar.



El estrés desencadena la reactivación estimulando la replicación del virus en el nervio, deprimiendo temporalmente la inmunidad mediada por células, o mediante ambos procesos a la vez. El virus se puede reactivar a pesar de la presencia de anticuerpos. Sin embargo, las infecciones recurrentes suelen ser menos graves, más localizadas y de menor duración que los episodios primarios a causa de la existencia de las respuestas inmunitarias de memoria. En resumen se puede decir que el mecanismo patogénico de los virus herpes simple se realiza:

- La enfermedad se inicia por contacto directo y depende del tejido infectado (p. Ej., oral, genital, cerebral).
- Los virus causan efectos histopatológicos directos.
- El virus evita los anticuerpos por difusión célula a célula (sincicios).
- El virus establece su latencia en las neuronas (se oculta a la respuesta inmunitaria).
- El virus se reactivará de la latencia por el estrés o supresión inmunitaria.
- Es imprescindible la inmunidad mediada por células para su curación, y es limitado el papel de los anticuerpos.

Los efectos inmunopatológicos mediados por células contribuyen a la aparición de los síntomas. ^(1, 7, 12, 23, 35)

4. Cuadro clínico

Se puede presentar fiebre, ganglios inflamados, escalofríos, cansancio, náuseas o dolores musculares. Aparecerán muchas úlceras llenas de

líquido en el área genital (en medio de sus piernas). Estas úlceras se revientan, se encogen y se secan. El hormigueo en la parte genital es otro signo que puede presentarse. También puede sentir dolor al orinar. Los signos y síntomas pueden durar hasta 3 semanas cuando es la primera vez que contrae el herpes genital. ^(1, 8, 14)

El VHS-1 y VHS-2 son virus patógenos humanos habituales que provocan manifestaciones dolorosas, aunque benignas, y enfermedades recurrentes. En el cuadro clásico la lesión es una vesícula transparente sobre una base eritematosa (una gota de rocío sobre un pétalo de rosa) que luego progresa a lesiones pustulares, úlceras y lesiones costrosas (fig. Ts-III.4a). Sin embargo, ambos virus pueden provocar una morbilidad y mortalidad significativas cuando infectan el ojo, el cerebro, y otras infecciones diseminadas en individuos inmunodeprimidos o recién nacidos. ^(1, 8, 35, 38)

El herpes oral puede estar provocado por el VHS-1 o el VHS-2. La gingivostomatitis herpética primaria de los lactantes y los niños casi siempre está provocada por VHS-1, mientras que en los adultos jóvenes pueden estar infectados por VHS-1 o VHS-2. Las lesiones empiezan como vesículas transparentes que se ulceran rápidamente. Estas zonas blanquecinas pueden estar ampliamente distribuidas por la boca, afectan paladar, faringe, encías, mucosa bucal y lengua. ^(1, 8, 14, 21, 35, 38)

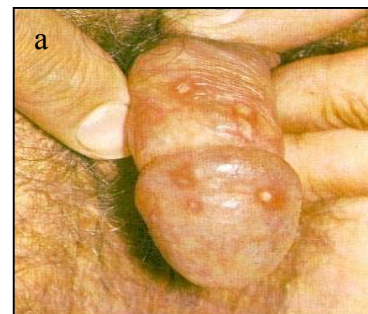
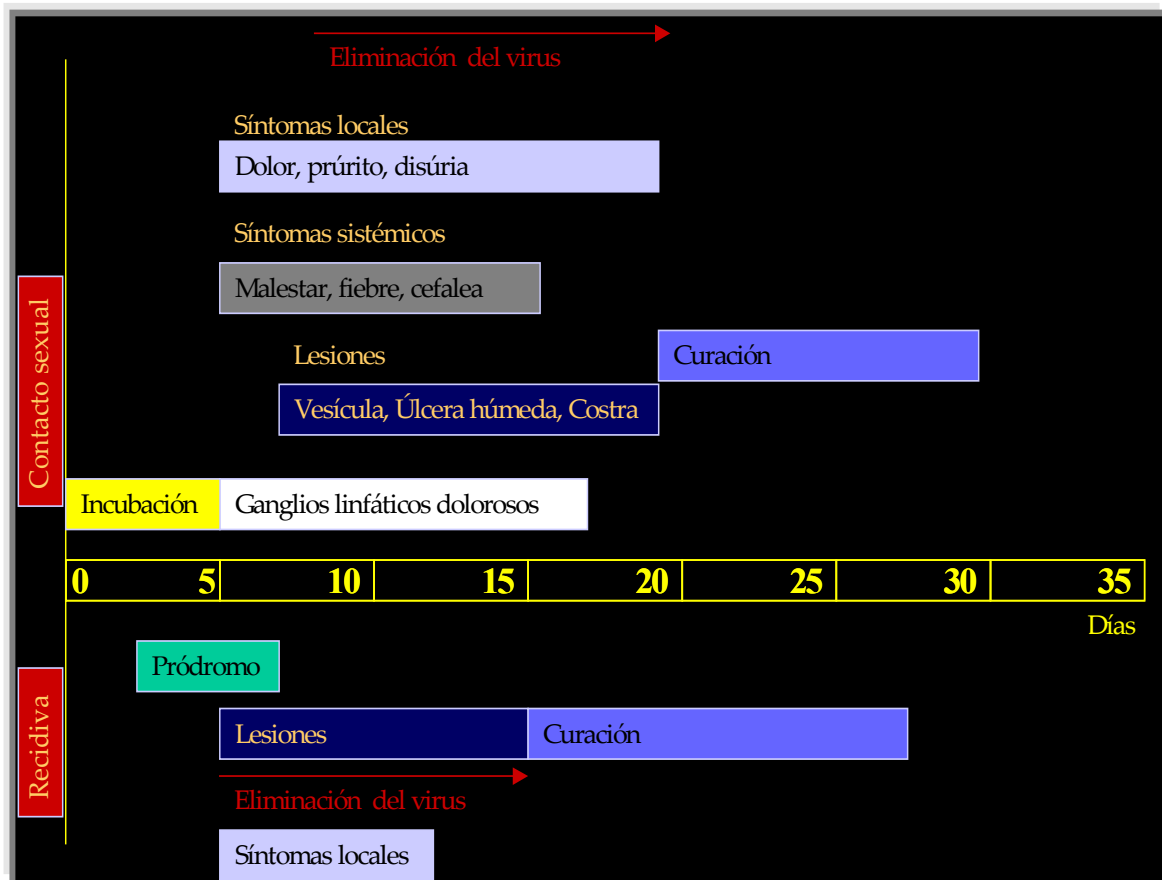


Fig. Ts-III.4a. Cuadro clásico la lesión es una vesícula transparente sobre una base eritematosa



El herpes genital suele estar provocado por VHS-2 aunque también puede estarlo por el VHS-1 (responsable del 10% de las infecciones genitales). La mayoría de infecciones genitales primarias son asintomáticas. Cuando aparecen, las lesiones varían en número, y suelen ser dolorosas. En los hombres las lesiones suelen aparecer en el glande o el cuerpo del pene, y ocasionalmente en la uretra. En las mujeres las lesiones pueden aparecer en vulva, vagina, cuello uterino, zona perianal o interior de los muslos, y frecuentemente van acompañadas de prurito y secreción vaginal mucoide. En los pacientes de ambos sexos la infección primaria puede ir acompañada de fiebre, malestar, mialgia y adenitis inguinal, que son síntomas relacionados con una viremia transitoria. La proctitis por VHS es una enfermedad dolorosa en la que las lesiones se localizan en la zona baja del recto y el ano. La afección genital recurrente por VHS dura menos tiempo y es menos grave que el episodio primario. Aproximadamente en el 50% de los pacientes las recurrencias van precedidas de un pródromo característico de dolor u hormigueo en la zona en la que acabarán apareciendo las lesiones. Los episodios de recurrencia puede llegar a aparecer con una frecuencia de 2 a 3 semanas, o ser infrecuentes. No obstante, cualquier persona infectada puede difundir el virus sin tener síntomas. Estos individuos pueden ser vectores importantes para difusión del virus. = (1, 8, 14, 21, 35, 38)

Fig Ts-III.4b. Curso clínico de herpes genital





Con mayor frecuencia la meningitis por VHS es una complicación de una infección genital por VHS-2, y los síntomas se resuelven por sí solos. = (1, 8, 14, 21, 35, 38)

La infección por VHS del recién nacido es una enfermedad devastadora y frecuentemente fatal, provocada casi siempre por VHS-2. Puede ser adquirida en el útero, aunque con mayor frecuencia se adquiere durante el paso del feto a través del canal genital, porque la madre está eliminando virus herpes en el momento del parto; tras el nacimiento también se puede adquirir por otros miembros de la familia o del personal del hospital. Puesto que en el recién nacido todavía no se ha desarrollado la respuesta inmunitaria mediada por células, el VHS se extiende hasta el hígado, pulmón y otros órganos, así como hasta el sistema nervioso central. Inicialmente el lactante presenta sepsis, pudiendo haber lesiones vesiculares. La progresión de la infección hasta el SNC provoca la muerte, retraso mental o incapacidad neurológica, incluso con tratamiento. = (1, 8, 14, 21, 35, 38)

5. Epidemiología

Puesto que el VHS puede alcanzar un estado de latencia, con posibilidad de recurrencia asintomática, el individuo infectado es una fuente de contagio durante toda la vida. A pesar de que el VHS puede infectar las células animales, la infección por VHS es una enfermedad exclusivamente humana. Esta infección se localiza por todo el mundo. = (1, 19, 21, 32, 33, 34)

Las estadísticas actuales indican que 5 de cada 12 adultos están infectados por VHS-2, totalizando aproximadamente unos 45 millones de individuos, y cada año se infecta un millón de individuos más, se estima que su prevalencia va en aumento, concordante con la epidemia del SIDA. La seroprevalencia del herpes genital alcanza una cifra alta, que la califica como una de las enfermedades de transmisión sexual más comunes. La infección es más frecuente en las mujeres que en los hombres, y por lo general en las de bajo nivel socioeconómico. = (1, 19, 21, 32, 33, 34)

Seroepidemiológicamente el VHS-2 se asocia al cáncer cervical humano, posiblemente como cofactor del virus del papiloma humano y otros agentes infecciosos. La inactivación parcial del genoma del VHS-2 con luz ultravioleta permite que el virus inmortalice las células del cultivo tisular. = (1, 19, 21, 32, 33, 34)

La prevalencia en el reporte de *International Herpes Management Forum (IHMF)* da seroprevalencia VHS-2 de 13-40% en Estados Unidos, 7-16% en Europa y 30-40% en África. Las cifras se deben tomar con cautela por la diferencia de criterios de selección de la muestra, diferencias demográficas y otras características de la población. En la actualidad el primer episodio de herpes genital está causado por este virus en el 40% de los casos.

La frecuencia anual de adquisición de la infección por VHS-2 (nuevos casos) varía según la población considerada: 1.7-2% en las embarazadas, 2% entre los estudiantes, y 4% entre los homosexuales. La edad influye en la seroprevalencia, los jóvenes de 15-19 años de edad tienen una tasa de seroconversión de 0.5% anual, en comparación con el 2.3% para las personas de 25-29 años. La infección por VHS-2 alcanza al 81% de las mujeres de 60-74 años y al 61% de los varones. = (1, 19, 21, 32, 33, 34)

Estas cifras alarmantes guardan relación con el retraso en la edad de los matrimonios, cambios de pareja y promiscuidad sexual.

En la Ciudad de México, por ejemplo, la prevalencia de marcadores serológicos de infección por VHS-2 se han encontrado de 65.1% y 60.8% en trabajadoras sexuales, y de 18.1% en asistentes a consulta ginecológica.



Por otra parte, las estadísticas oficiales de la Secretaría de Salud en nuestro país indican que la tasa de incidencia del herpes genital diagnosticado clínicamente, ha estado alrededor de los siete casos por 100 000 habitantes durante el año 2001. ^(1, 19, 21, 32, 33, 34)

6. Diagnóstico

Diagnóstico diferencial: Chancro sífilítico, erupción por fármacos, chancroide, erosión gonocócida, foliculitis, pénfigo, penfigoide.

Prueba de Tzanck: De manera óptima, se obtiene fluido de una vesícula intacta y se realiza un frotis en portaobjetos, se seca y se tiñe ya sea con la tinción de Wright o con Giemsa. Es positivo si se detectan acantocitos gigantes o acantocitos gigantes multinucleados. Esta prueba es positiva en el 75% de los casos tempranos, ya sean primarios o recurrentes indica infección por el herpes virus pero no hace distinción entre el tipo 1 y el tipo 2 u otro tipo de herpes virus. ^(1, 8, 14, 37, 38)

Dermatopatología: Degeneración epidérmica balonizante y reticular, acantosis y vesículas intraepidérmicas; cuerpos de inclusión intranucleares, acantocitos gigantes multinucleados; vesículas multiloculares. ^(1, 8, 14, 37, 38)

Aislamiento del virus: El aislamiento del virus es la prueba más definitiva para el diagnóstico de infección por VHS. El virus se puede obtener a partir de las vesículas, pero no de las lesiones con costra. Las muestras se recogen por aspiración del líquido de la lesión, o aplicando un hisopo de algodón sobre las vesículas y sembrando directamente los cultivos celulares. ^(1, 8, 14, 37, 38)

El VHS produce efecto citopatológico (ECP) en el plazo de 1 a 3 días en células HeLa, células Hep-2, fibroblastos embrionarios humanos y células de riñón de conejo. Entre los ECP se incluyen algunas cepas que inducen la fusión de las células vecinas dando lugar a células gigantes multinucleadas (sincicios), «hinchado» del citoplasma e inclusiones intranucleares de Cowdry de tipo A. Se puede hacer un diagnóstico definitivo demostrando la presencia del antígeno viral (usando los métodos de inmunofluorescencia o inmunoperoxidasa) o su DNA mediante la hibridación in situ o PCR, en el tejido o líquido de la vesícula. ^(1, 8, 14, 37, 38)

Un abordaje nuevo y muy sensible de aislamiento e identificación utiliza una línea celular que expresa beta-galactosidasa tras la infección por VHS (sistema ligado a enzimas inducible por el virus {ELVIS}). La adición del sustrato cromóforo permite la detección de la enzima de las células infectadas. Las cepas de VHS se pueden tipificar mediante métodos bioquímicos, biológicos, ácido nucleico, o inmunológicos. Los patrones de restricción de la segmentación de la endonucleasa del DNA del VHS-1 y VHS-2 son únicos, y permiten una tipificación inequívoca de las cepas. También existen sondas de DNA específicas del tipo de VHS, cebadores específicos de DNA para PCR y anticuerpos, para detectar y diferenciar el VHS-1 y el VHS-2. ^(1, 8, 14, 37, 38)

Cultivo viral: Documenta la presencia de HVS en 1 a 10 días.

Serología: Los procedimientos serológicos son útiles solamente para diagnosticar una infección primaria por VHS. No son útiles para diagnosticar una enfermedad recurrente



porque ésta no se suele acompañar de un aumento significativo de los títulos de anticuerpo. La Prueba serológica treponémica se realiza para excluir la infección por sífilis.

La infección primaria se puede documentar al obtener suero de fase aguda y de fase convaleciente que demuestre seroconversión para anticuerpos contra VHS. También indican si el VHS es tipo 1 o 2. El herpes genital puede excluirse si hay ausencia de anticuerpos contra VHS. ^(1, 8, 14, 37, 38)

Citología: La citología cérvico-vaginal puede tener una sensibilidad del 50% para detectar infección del epitelio por el virus herpes. La biopsia de piel es la herramienta más utilizada. La detección de anticuerpos se usa para diagnosticar rápidamente la infección por el herpes simple y distinguir entre los diferentes serotipos. La serología mediante la técnica de ELISA se utiliza para detectar anticuerpos contra el herpes tipo 1 y 2, con sensibilidad y especificidad de 95% después de 2 semanas del contagio.

La reacción de la polimerasa en cadena (PCR) exhibe una sensibilidad cercana al 100%. ^(1, 8, 14, 37, 38)

7. Profilaxis y tratamiento

El VHS codifica diversas enzimas objetivo para los fármacos antivirales. La mayoría de fármacos antiherpes son análogos de nucleótidos y otros inhibidores de la DNA

polimerasa viral, una enzima esencial para la replicación viral y el mejor objetivo de los fármacos antivirales. El tratamiento impide o acorta el curso de la enfermedad primaria o recurrente. No hay ningún tratamiento farmacológico que pueda eliminar una infección latente. ^(1, 8, 36)

El prototipo del fármaco anti-VHS aprobado por la FDA es el aciclovir (ACV). El valaciclovir (el éster valil del ACV), penciclovir, y famciclovir (un derivado del penciclovir) tienen mecanismos de acción similares al ACV pero tienen propiedades farmacológicas distintas. La vidarabina (adenosina arabinosa, {Ara A}), idoxuridina (iododesoxiuridina) y trifluridina, también aprobadas por la FDA para el tratamiento del VHS, son menos eficaces.

La ACV es el fármaco anti-VHS más efectivo. La fosforilación del ACV y penciclovir por parte de la timidina cinasa activa el fármaco como sustrato para la DNA polimerasa. Estos fármacos se incorporan al DNA viral e impiden su elongación. ^(1, 8, 36)

La forma más frecuente de resistencia de estos fármacos es la que resulta de mutaciones que inactivan la timidina cinasa, impidiendo de esta forma la transformación del fármaco en su forma activa. La mutación de la ADN polimerasa viral también produce resistencia. Afortunadamente las cepas resistentes parecen ser menos virulentas. ^(1, 8, 36)

Ara A es menos soluble, menos potente y más tóxica que el ACV. La trifluridina, penciclovir y ACV han reemplazado a la iododesoxiuridina como agentes tópicos para el tratamiento de la queratitis herpética. La tromantadina, un derivado de la amantadina, está aprobada para el tratamiento tópico en otros países. Actúa impidiendo la penetración y la formación de sincicios. ^(1, 8, 36)

A los pacientes que tienen una historia de infección por VHS genital se les debe indicar que eviten tener relaciones sexuales mientras presentan los síntomas prodrómicos o lesiones, y que reanuden las relaciones sexuales solamente después de que las lesiones se hayan reepitelizado completamente, porque el virus se puede transmitir a partir de lesiones



cubiertas con costra. Los preservativos pueden ser útiles, y sin duda son mejor que nada, pero puede que no protejan por completo. ^(1, 8, 36)

Una mujer embarazada que tenga una infección genital por VHS activa, o que esté difundiendo el virus de forma asintomática por la vagina, puede transmitir el VHS al recién nacido al término de la gestación si el feto nace por vía vaginal. Esta transmisión se puede evitar con una cesárea. ^(1, 8, 36)

Actualmente no existe ninguna vacuna contra el VHS. Sin embargo, se están desarrollando vacunas con virus inactivados, subunidades vacunales, híbridos vacunales y vacunas de DNA para evitar el contagio del virus o para tratar individuos infectados. Se está utilizando la glucoproteína D en diversas vacunas de subunidades. Tras su administración, el virus vacunal produce viriones no infectantes.

Los antivíricos no consiguen eliminar el VHS, pero ayudan a controlar la infección y reducir los síntomas al mínimo. El tratamiento puede ser en pequeñas dosis de antivíricos de forma continuada o bien a dosis mayores cuando aparecen los síntomas y signos. ^(1, 8, 36)

Los tratamientos que se pueden considerar son:

Primer episodio de herpes genital: Aciclovir, 20 mg por vía oral 5 veces al día durante 7 a 10 días o hasta que haya resolución clínica. ^(1, 8, 36)

Primer episodio clínico de proctitis herpética: Aciclovir, 400 mg por vía oral 5 veces al día durante 10 días o hasta que haya resolución clínica. ^(1, 8, 36)

Tratamiento para internos: Para pacientes con enfermedad grave o complicaciones que necesiten hospitalización: aciclovir, 5 mg por kg de peso corporal, IV cada 8 h durante 5 a 7 días o hasta que haya resolución clínica. ^(1, 8, 36)

Episodios recurrentes: Gran parte de los episodios recurrentes de herpes no resultan beneficiados por el tratamiento con aciclovir. En enfermedad recurrente grave, algunos pacientes que inician el tratamiento al principio del pródromo o dentro de un período de 2 días después del surgimiento de las lesiones, pueden resultar beneficiados por el tratamiento, aunque esto no se ha comprobado.

Aciclovir, 200 mg por vía oral 5 veces al día durante 5 días.

Aciclovir, 800 mg por vía oral 2 veces al día durante 5 días. ^(1, 8, 36)

Tratamiento supresor diario: El tratamiento diario reduce la frecuencia de las recurrencias en hasta el 75%, en pacientes con recurrencias frecuentes (más de 6 al año). Después de 1 año de tratamiento supresor diario o continuo, debe discontinuarse el aciclovir para que el índice de recurrencia del paciente se puede reevaluar.

Aciclovir, 200 mg por vía oral de 2 a 5 veces al día.

Aciclovir, 400 mg por vía oral 2 veces al día. ^(1, 34, 36)

Aciclovir para tratamiento de pacientes embarazadas: Como hay una alta morbilidad y mortalidad neonatal, a las mujeres con antecedentes de herpes genital que sean asintomáticas al momento de empezar las labores del parto, se les debe advertir que el riesgo de exposición a la excreción de VHS es bajo y que aun si ocurre una exposición inadvertida, el riesgo de que su bebé adquiera infección por VHS es menor del 8%. Este riesgo se puede sopesar contra la morbilidad materna y neonatal y el aumento del costo del parto asociado con la cesárea. Deben realizarse cultivos virales a intervalos semanales en los 2 meses finales del embarazo. Sin embargo, si una mujer experimenta su infección genital primaria por VHS alrededor del momento del parto, el riesgo de que su neonato



adquiera una infección por virus herpes simple es probable que sea sustancialmente mayor. En estos casos, es probable que sea prudente un parto por cesárea. La seguridad de la administración sistémica de aciclovir en embarazadas no se ha establecido. En embarazadas sin enfermedades que pongan en peligro la vida, el tratamiento sistémico con aciclovir no debe utilizarse para episodios recurrentes de herpes genital ni como tratamiento supresor para prevenir la reactivación cerca del término de la gestación. ^(1, 8, 14, 31, 33, 34, 36)

Herpes genital en pacientes infectados por VIH: No se ha establecido de manera concluyente la necesidad ni la adecuación de un aumento de dosis de aciclovir. Los pacientes con herpes genital que no responden a la dosis recomendada de aciclovir podrían necesitar una dosis oral más alta, la administración intravenosa de aciclovir o pueden estar infectados por una cepa de VHS resistente al fármaco, por lo que requerirían de la administración intravenosa de foscarnet (efectos secundarios: ulceraciones genitales). Investigaciones recientes indican que el tratamiento supresor reduce un 95% de días en los que se produce liberación subclínica de virus, con lo cual se reduce el riesgo de contagio. Sin embargo, no está claro que este tratamiento evite el contagio, por lo cual se recomiendan otras precauciones. ^(1, 8, 14, 31, 33, 34, 36)



Bibliografía y direcciones electrónicas.

Parte 4:

Virus causantes de infecciones de transmisión sexual.

1. PATRICK R. MURRAY. Microbiología médica 4ª edición editorial Elsevier. Madrid 2002.
2. RAÚL ROMERO CABELLO. Microbiología y parasitología humana 2ª edición editorial panamericana. Bogota.
3. BETTY A. FORBES PHD. Diagnóstico microbiológico 11ª ed editorial Médica Panamericana. Buenos Aires Argentina. 2004
4. TINO F. SCHWARZ. Imported virus infections. Ed. Springer Wien New York. Australia 1996.
5. ALVERO RUÍZ M. Epidemiología clínica investigación clínica aplicada 1ª edición, Editorial Médica Panamericana. Bogotá, 2004
6. KATHRYN M CARBONE. Bornedisease virus and its role in neurobehavioral disease. 1ª edition, ASM Press, Washington D.C. 2002.
7. LESLIE COLLIER. Human virology. Oxford University Press 2ª edition. China 2000.
8. L.R. HAAHEIM. A practical guide to clinical virology 2ª ed. John Wiley & Sons Ltd. 2002
9. S.E. LURIA. Virología general. Ediciones omega S.A. España, 1987.
10. C. M. FAUQUET. Virus Taxonomy classification and nomenclature of viruses. Elsevier Academic Press. Amsterdam 2005.
11. LENNETTE EDWIN H. Laboratory Diagnosis of viral infections, (1999) Marcel Dekker Inc, USA.
12. PETER J. DELVES, Encyclopedia of Immunology, (1998), Academic Press, USA.
13. DENNIS J. MC CANCE, Human Tumor Viruses, (1998), ASM Press, USA.
14. JEAN D. ACTON PH D. Fundamentals of Medical Virology, (1976), Lea&Febier, USA.
15. <http://www.cdc.gov/spanish/enfermedades/ades.htm>
<http://images.google.com.mx/imgres?imgurl=http://www.thepharmamarketing.com/imgposter/CH5076.jpg&imgrefurl=http://www.thepharmamarketing.com/posters%3Fcategoria%3D14&h=400&w=317&sz=65&hl=es&start=92&tbnid=J8Ey3fLx6-YPCM:&tbnh=124&tbnw=98&prev=/images%3Fq%3Dvih%26start%3D80%26ndsp%3D20%26svnum%3D10%26hl%3Des%26lr%3D%26sa%3DN>
16. <http://www.tododrogas.net/otr/sida/index.html>
17. <http://www.tododrogas.net/otr/sida/retrovirus.html>



18. <http://www.unicef.org/mexico/unicef/index.html>

19. http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342005000500006&lng=e&nrm=iso#fig2

20. <http://www.monografias.com/trabajos5/sida/sida.shtml>

21. <http://geosalud.com/Cancerpacientes/Cancercervicouterino.htm>

22. <http://geosalud.com/Cancerpacientes/papanicolao.htm>

23. <http://www.cdc.gov/>

24. <http://geosalud.com/VPH/index%20VPH.htm>

25. <http://geosalud.com/VPH/epivph.htm>

26. <http://geosalud.com/VPH/vacunaVPH3.htm>

27. <http://geosalud.com/VPH/vphgeneralidades.htm>

28. <http://docencia.udea.edu.co/papiloma/papiloma.ppt>

29. <http://docencia.udea.edu.co/papiloma>

30. <http://www.respyn.uanl.mx/ii/2/ensayos/papiloma>

31. <http://www.imbiomed.com.mx/Sanidad/SMv51n1/espanol/Wsm71-10.html>

32. <http://www.cdc.gov/std/Herpes/STDFact-Herpes.htm>

33. <http://www.cdc.gov/std/Spanish/STDFact-Herpes-s.htm#Whatis>

34. <http://geosalud.com/Enfermedades%20Transmision%20Sexual/herpesgenital.htm>

35. http://geosalud.com/Enfermedades%20Transmision%20Sexual/herpes_hechos.htm

36. http://geosalud.com/Enfermedades%20Transmision%20Sexual/herpes_tratamiento.htm

37. <http://www.merck.com/>

38. http://www.msd.com.mx/msdmexico/pacientes/enfermedades_index.html

39. http://www.msd.com.mx/publicaciones/mmerck_hogar/seccion_17/seccion_17_189.html

40. http://www.msd.com.mx/publicaciones/mmerck_hogar/sumario.html

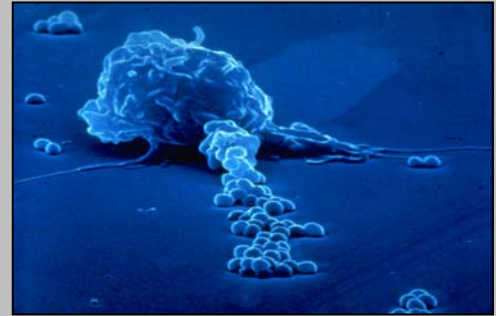
41. <http://www.gaycostarica.com/ets/herpes.htm>

AP. Autoria propia
Kena Rodríguez Martín
Fernando Núñez Marrufo



Parte 5:

Virus causantes de infecciones en células del sistema inmunológico.



Temas:

- I. Virus Epstein Barr (VEB).
- II. Citomegalovirus (CMV).
- III. Virus Linfotrópico de Células T Humanas 1 y 2 (HTLV- 1 y HTLV-2).

Bibliografía y direcciones electrónicas.



1. Antecedentes Históricos

En 1950 Denis Burkitt describió un cáncer endémico en niños de África Ecuatorial (Linfoma de Burkitt). En 1968 se observó la relación que existe entre un virus del grupo herpes encontrado en células del cultivo del Linfoma de Burkitt y la enfermedad producida por VEB. En 1970 se inicia la historia moderna del VEB. Sprunt y Evans (Universidad de Yale) demostraron que el VEB es la causa Mononucleosis Infecciosa Clásica. ^{=(1, 7)}

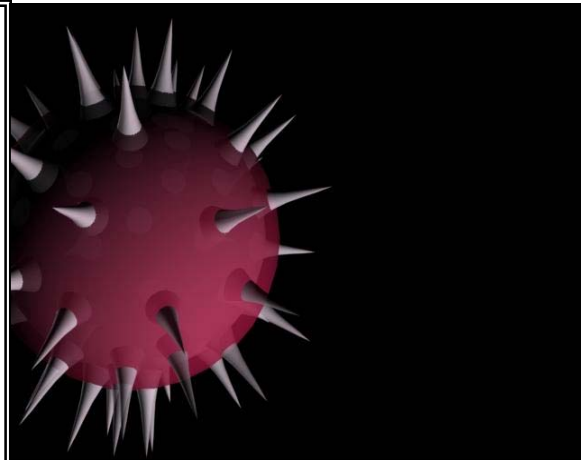
En los 80's Downey & Mc Kinlay describieron las anomalías hematológicas que caracterizan a la enfermedad. El virus Epstein Barr fue el primer herpesvirus cuya secuencia se estudio completamente en 1984. ^{=(1, 7)}

En los 90's la respuesta de los anticuerpos heterófilos se detectó en pacientes con mononucleosis infecciosa. ^{=(1, 7)}

2. Descripción

^{=(1, 2, 5, 14)}

- Género: Retrovirus
- Familia: Herpesviridae
- Subfamilia: Gammavirus
- Género: Lymphocryptovirus
- Cápside 100-110 nm de diámetro
- 162 capsómeros
- Tegumento
- Envoltura lipídica con glucoproteínas
- 120 – 300 nm Ø
- DNA bicatenario doble cadena lineal
- Tamaño 120 – 230 kb



 Véase:

Anim. Si-I.2

^{=(AP)}



Existen dos tipos del virus Epstein Barr:

1. EPSTEIN BARR VIRUS A (1): es el patógeno (agente productor de enfermedad) más frecuente. Al infectar las células, tiene mayor capacidad de immortalizarla (característica propia de los virus).

2. EPSTEIN BARR VIRUS B (2): es el más frecuente en África y también en pacientes con disminución de sus defensas.

Organización genética

Tabla. Si-1 Antígenos nucleares.



Genes		EBNA1:	Factor transcripcional. Mantenimiento de VEB. Induce la expresión de RAG 1 y RAG2
	Antígenos nucleares	EBNA2	Factor transcripcional. Transactivación de LMP-1
		EBNA3A ó EBNA3	Factores transcripcionales. Favorecen una respuesta inmune potente
		EBNA3B ó EBNA4	Factores transcripcionales. Favorecen una respuesta inmune potente
		EBNA3C ó EBNA6	Factores transcripcionales. Favorecen una respuesta inmune potente
		EBNA-LP ó EBNA-5	Proteína que interfiere con la función normal de las proteínas p53 y pRb
		⇒(AP)	

Tabla. Si-2 Antígenos nucleares.

Genes		EBER 1/2	Fragmentos de RNA no traducidos abundantes. Función desconocida
	Proteínas de membrana	BCRF 1	Proteína homóloga de la IL-10 capaz de estimular la proliferación celular B e inhibir la capacidad citotóxica de los linfocitos T (CTL)
		BHRF 1	Proteína homóloga de Bcl-2, capaz de inhibir la apoptosis
		LMP-2 A/B	Proteína relacionada con la familia de src de las tirosin kinasas, pudiendo controlar la actividad del ciclo lítico del VEB
		LMP-1	Capacidad oncogénica demostrada, interacciona con factores asociados a la familia de los receptores de TNF. Causa sobreexpresión de la proteína Bcl-2 y de la IL-10
		⇒(AP)	



3. Patogénesis

La transmisión del VEB infecta inicialmente las células epiteliales de la orofaringe, se replica en la mucosa oral y glándulas salivales y posteriormente pasa a los linfocitos B del tejido linfoide adyacente. El receptor para el VEB de las células epiteliales y de los linfocitos B es el CD21. En las células epiteliales se realiza un ciclo vital productivo en el que el virus se replica produciendo viriones e induciendo la lisis de la célula hospedadora. Durante los estadios iniciales de la primoinfección se induce una marcada respuesta inmunitaria frente a los antígenos de la cápside viral (VCA) que tiene capacidad neutralizante y que previene la viremia generalizada. Este tipo de infección lítica o productiva se observa sólo en la primoinfección y en los individuos inmunodeprimidos. Durante su ciclo replicativo expresa 3 tipos de antígenos:

- Antígenos tempranos (EA), que pueden indicar el inicio de la replicación productiva.
- Antígenos tardíos de cápsula (VCA)
- Antígenos nucleares de fase latente (EBNA).

Los mecanismos patogénicos por los que el VEB es capaz de inducir la aparición de tumores se relacionan con las proteínas codificadas por algunos de los genes expresados en la infección latente. Dichos productos inducen diferentes efectos sobre la célula hospedadora infectada que facilita el desarrollo de tumores. ^{=(1, 3, 4, 5)}

Mecanismos patogénicos del VEB

Son básicamente cuatro:

1. El mantenimiento de las poblaciones celulares infectadas mediante la inhibición de la muerte celular por apoptosis:

- BHRF1, debido a su homología con *bcl-2* podría interferir en el balance entre *bcl-2* y *bax* y, por este mecanismo, inhibir la apoptosis.
- LMP-1, una de cuyas acciones consiste en aumentar los niveles de *bcl-2* y así inhibir la apoptosis. ^{=(1, 3, 4, 5)}

2. La inducción de proliferación celular mediante:

- LMP-1, esencial para la transformación de los linfocitos B primarios.
- EBNA2, cuya actividad muy probablemente consiste en mediar la transactivación de LMP-1 y de otros genes celulares implicados en la proliferación.
- BCRF1, proteína análoga a la IL-10 humana que actuaría como un factor de crecimiento autocrino de células B.
- EBNA-LP, que puede formar complejos con *p53* y *pRb*, y al secuestrar los productos de estos genes supresores de tumores, activaría la proliferación celular. ^{=(1, 3, 4, 5)}

3. La inducción de recombinasas que posibilitan translocaciones mediante:

- EBNA-1, que induce la expresión de los genes RAG-1 y RAG-2, lo que podría favorecer la producción de recombinaciones aberrantes (translocaciones). ^{=(1, 3, 4, 5)}

4. La evasión de la respuesta inmune mediada por células T:

- Las proteínas virales más antigénicas para los linfocitos T son: EBNA3A, 3B y 3C, pero los linfocitos T responden también frente a EBNA-2, EBNA-LP, LMP-1. Los métodos que utiliza el VEB para escapar a la respuesta inmune son :



- Regular a la baja las proteínas virales con mayor poder antigénico.
- Inhibir a las células T mediante la secreción de algunas citocinas por la células infectadas como IL-10 y TGF (fig. Si-I.3). ^(1, 3, 4, 5)

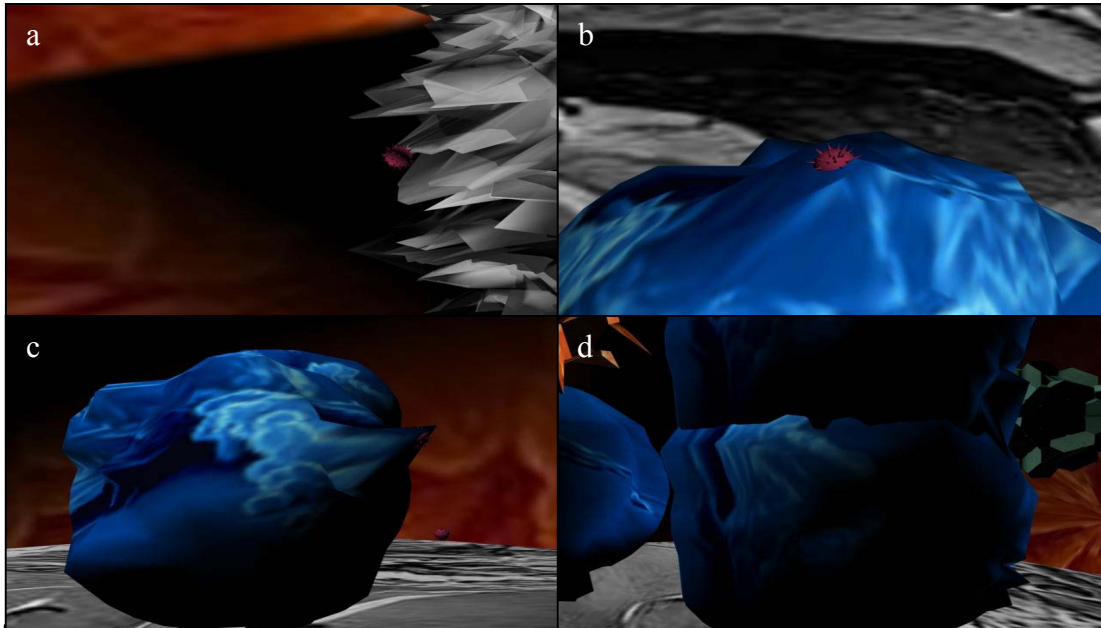


Fig. Si-I.3. Infección en células epiteliales de la orofaringe (a), posteriormente pasa a los linfocitos B del tejido linfoide adyacente (linfocitos B CD21) (b), evasión del sistema inmunitario(c), mantenimiento celular mediante la inhibición de la apoptosis (d).

Anim. Si-I.3.

(AP)

4. Cuadro clínico

El virus de Epstein-Barr (VEB) produce una infección que persiste durante la vida del individuo. La mayor parte de las infecciones por virus de Epstein-Barr en los niños o adolescentes son asintomáticas y se presentan como una faringitis. Por el contrario, en los adultos el 75% de los casos presentan mononucleosis infecciosa (fig. Si-I.4). El período de incubación de la mononucleosis infecciosa en los adultos jóvenes es de 4 a 6 semanas antes de que comiencen a manifestarse los síntomas y signos. La fatiga, malestar y mialgia comienzan a manifestarse 1 a 2 semanas antes de que aparezca la fiebre, dolor de garganta, inflamación de las amígdalas que simulan una amigdalitis purulenta, inflamación de los ganglios en todo el cuerpo, (siendo los del cuello los mas visibles) y la inflamación del hígado y del bazo. La fiebre no suele ser demasiado intensa. ^(1, 8, 10)



Fig. Si-I.4. Mononucleosis infecciosa



En un 5% de los pacientes se desarrolla un rash papular, generalmente en brazos y tórax, sobre todos en sujetos que han recibido ampicilina. Sin embargo, este rash no es predictivo de una futura alergia a las penicilinas. Muchos enfermos padecen estos síntomas durante 2 a 4 semanas, pero el malestar general y la fatiga pueden durar meses. ^{=(1, 8, 10)}

La mononucleosis infecciosa sintomática es poco común entre los niños y adolescentes. En las personas mayores se presenta a menudo acompañada de síntomas inespecíficos entre los que se incluyen malestar general, fatiga, mialgia y fiebre, por el contrario son infrecuentes las linfadenopatías, faringitis, esplenomegalia y la presencia de linfocitos atípicos. ^{=(1, 8, 10)}

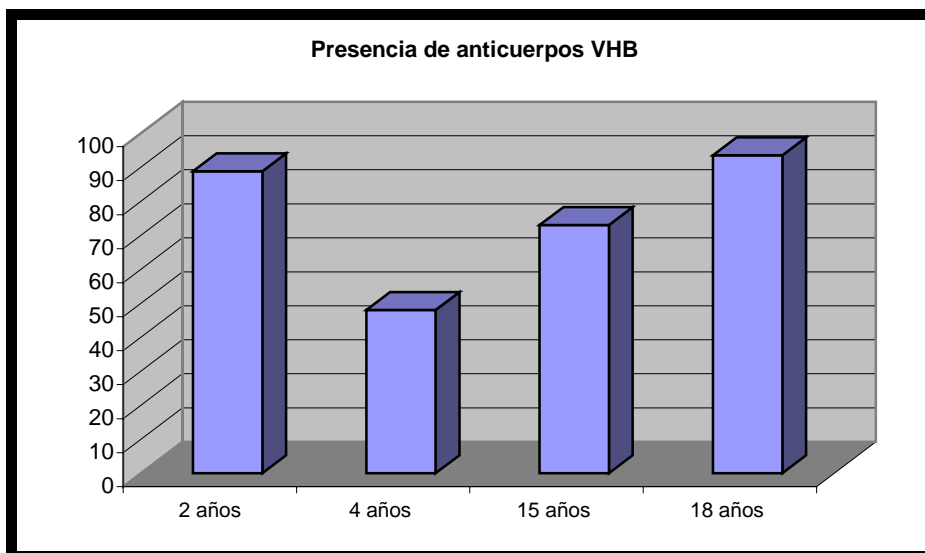
El VEB se implica cada vez más en la patogénesis de las diferentes neoplasias, como son la forma endémica del linfoma de Burkitt, el carcinoma nasofaríngeo y los síndromes linfoproliferativos postrasplante. También se han relacionado con el VEB los linfomas tipo Hodgkin y no-Hodgkin del sistema nervioso central en SIDA. Recientemente se le ha implicado en la patogénesis de tumores de músculo liso en inmunodeprimidos y en carcinoma gástrico. ^{=(1, 8, 10)}

5. Epidemiología

El virus está ampliamente distribuido por todo el mundo, estimándose que hasta el 95% de los adultos entre 35 y 40 años han sido infectados. Los niños se hacen susceptibles tan pronto como desaparece la protección de anticuerpos maternos. La mononucleosis infecciosa es, por regla general, una enfermedad de jóvenes. En los grupos socioeconómicos menos favorecidos y zonas del tercer mundo, la enfermedad suele afectar a los niños, mientras que las áreas con mejores estándares sanitarios la enfermedad se contrae más tarde. ^{=(1, 11)}

Los estudios epidemiológicos indican que más del 90% de individuos asintomáticos seropositivos son portadores del virus en sus secreciones orales.

En México el 88.8 % de los niños a los 2 años se les detectaron anticuerpos contra VEB (anti-VEB). El 48 % de los niños a los 4 años se detectaron anti-VEB. Y a los 15 años el 73% se detecto anti-VEB. Siendo un porcentaje mayor a los 18 años del 93.5% son positivos para VEB (Gráfico Si.1). ^{=(1, 11)}





6. Diagnóstico

El diagnóstico de las infecciones por VEB se realiza básicamente a través de ensayos serológicos. Al inicio de la infección aparecen anticuerpos tipo IgM contra el VEB que se mantienen aproximadamente unos tres meses en el suero; simultáneamente con la IgM, aparecen IgG que se detectan durante toda la vida. Se pueden detectar anticuerpos heterófilos, que reaccionan con glóbulos rojos de cordero (reacción de Paul-Bunnell) y anticuerpos anti-VEB, especialmente anti-antígeno de la cápsula viral (IgG e IgM). La detección de anticuerpos anti-EA es de baja sensibilidad. También es posible realizar exámenes de detección del DNA (hibridación, PCR) y aislamiento viral en cultivo celular, pero estas técnicas están restringidas a laboratorios de alta especialización. ^{=(1, 8)}

DetECCIÓN DEL VEB EN LOS TEJIDOS.

◆ Técnicas moleculares para la *detección del genoma viral*:

▪ **Southern Blot:** Se necesitan grandes cantidades de ADN de alto peso molecular lo que obliga a utilizar tejido congelado y se realiza con marcaje radiactivo; permite la demostración de clonalidad (hibridando la región terminal repetida). ^{=(1, 8)}

▪ **PCR:** puede utilizarse ADN extraído de parafina, es más sensible que la técnica anterior; permite tipificar la cepa del VEB (Tipo 1 o 2) y detectar la presencia del oncogén LMP-1. Ninguna de estas dos técnicas permite identificar las células infectadas por el virus. ^{=(1, 8)}

◆ Técnicas moleculares de **Hibridación in situ (HIS) para ADN o ARN:**

Ambas se pueden realizar sobre cortes de tejido fijado en formol e incluido en parafina; permiten utilizar un sistema de detección no-radiactivo combinando la hibridación in situ con la inmunohistoquímica; y posibilitan la identificación de la célula infectada.

En concreto, la HIS es un método muy sensible. Es la técnica más recomendada para el diagnóstico histológico. ^{=(1, 8)}

◆ Técnicas *inmunohistoquímicas* para la *detección de diferentes proteínas virales*.

Existen anticuerpos comerciales para la detección de LMP-1, EBNA-1, EBNA-2. Algunos de estos antígenos se pueden detectar en tejidos procesados de forma rutinaria; estos métodos permiten identificar a la célula infectada y valorar la expresión de los productos del VEB en la población tumoral. ^{=(1, 8)}

7. Profilaxis y tratamiento

No existe vacuna contra el VEB. El tratamiento de la mononucleosis infecciosa consiste en reposo y alivio del malestar. El paracetamol y la aspirina alivian la fiebre y el dolor de garganta. Debe evitarse un exceso de actividad física durante el primer mes para evitar la posibilidad de una rotura esplénica (Bazo inflamado). Aunque se han usado corticoides para evitar la obstrucción de las vías respiratorias en los pacientes con hipertrofia tonsilar, estos no se recomiendan ya que pueden originar superinfecciones. El aciclovir no ha mostrado ningún impacto significativo sobre la mononucleosis infecciosa aunque in vitro inhibe la replicación del virus. Esto se debe a que el aciclovir (y otros antivíricos como el ganciclovir o el foscarnet) actúan sobre la DNA-polimerasa vírica pero no sobre la DNA-polimerasa celular implicada en la replicación del virus no integrada en su genoma. ^{=(1, 10)}



II. Citomegalovirus

1. Antecedentes Históricos

Es una enfermedad capaz de producir infecciones agudas e infecciones congénitas. ^(1, 13)

El citomegalovirus (CMV) es un patógeno que se ha vuelto extremadamente importante.

En 1881 Ribbert fue el primero que demostró el comportamiento de inclusión a célula.

En 1921 Talbeberth es el primero que sugiere que la citomegalia es causada por un agente viral. ^(1, 13)

En 1950 Smith y Vellios mostraron que la infección puede ocurrir en útero.

En 1956 Smith introduce los métodos de citología exfoliativa que permiten caracterizar al virus en células urinarias en infantes infectados. ⁽¹⁾

En 1957 Welles independientemente aísla el citomegalovirus humano a través de métodos de filtrados. ⁽¹³⁾

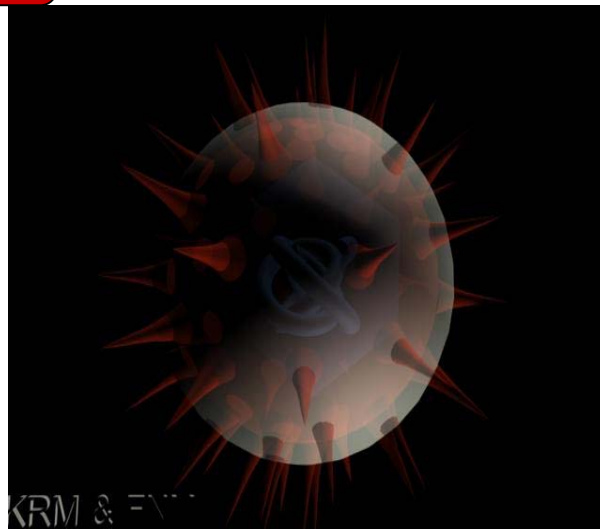
En 1960 Weller y colaboradores proponen el término de citomegalovirus y subsecuentemente aíslan el virus de la orina de infantes infectados.

Actualmente el citomegalovirus es uno de los patógenos oportunistas más comunes que afectan a pacientes que tienen un inmunocompromiso congénito o adquirido (SIDA ó trasplantes). ^(1, 13)

2. Descripción

^(1, 2, 5, 13)

- Familia: Herpesviridae
- Subfamilia: Betavirus
- Género: Cytomegalovirus
- 120-200 nm de diámetro
- 162 capsómeros
- Glucoproteína de envoltura
- 20 polipéptidos
- Adhesión
- Fusión viral
- Evasivos del sistema inmunitario
- Tegumento (espacio entre envoltura y cápside)



 Véase:

Anim. Si-II.2.

^(AP)



<ul style="list-style-type: none">• DNA bicatenario doble cadena lineal• Codifica 80 proteínas<ul style="list-style-type: none">• Enzimas<ul style="list-style-type: none">• DNA polimerasa• DNA dependiente• Enzimas depuradoras<ul style="list-style-type: none">• Desoxirribonucleasa• Timidina quinasa• Ribonucleótido reductasa		<ul style="list-style-type: none">• 11 glucoproteínas<ul style="list-style-type: none">• Adherencia viral<ul style="list-style-type: none">• gB• gC• gD• gH• Fusión<ul style="list-style-type: none">• gB• Estructurales• Proteínas de evasión inmunitaria<ul style="list-style-type: none">• gC• gE• gI
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

=(AP)

3. Patogénesis

Generalmente el virus se adquiere a temprana edad en la población de nivel socioeconómico bajo. La probabilidad de infectarse aumenta en forma significativa al ingresar a guarderías y jardín de

niños.

La transmisión del CMV puede ser: fetal, perinatal a través de secreciones orofaríngeas, orina, secreciones vaginales, semen, leche materna, lágrimas, heces, transfusiones de sangre, trasplante de órganos. La infección primaria por el CMV conduce al establecimiento de una infección persistente o latente. El CMV permanece latente en células renales, en células de las glándulas salivales y en polimorfonucleares de sangre periférica. La reactivación del CMV puede producirse en respuesta a diferentes estímulos (🐼 Anim. Si-II.3). =(1, 5)

El CMV es un virus con una baja patogenicidad, que sin embargo es capaz de evitar los mecanismos defensivos del hospedero, el CMV es un agente inmunosupresor que es capaz de unirse una vez liberado de la célula, a la $\beta 2$ microglobulina del hospedero, lo cual le protege de la acción de los anticuerpos en los fluidos extracelulares, y es capaz, de inducir la producción de una glucoproteína que se encuentra en la superficie de la célula infectada y que le permite burlar la acción de la respuesta inmunitaria. La diseminación sanguínea es un factor importante en la patogenia del CMV ya que puede infectar prácticamente cualquier órgano: hígado, pulmón, riñón, sistema gastrointestinal, sistema nervioso central (SNC), entre otros. =(1, 5)

Se ha encontrado material genómico del CMV en monocitos y macrófagos, neutrófilos, linfocitos y células endoteliales, aunque el reservorio vírico sigue sin ser descubierto. Existe sólo un serotipo, pero hay cepas distintas que pueden determinar reinfecciones. El CMV es el agente causal más frecuente de infección congénita, detectándose en un 0.2-2.5% de los recién nacidos; menos de un 5% de los niños infectados desarrollarán algún tipo de sintomatología. =(1, 5)



4. Cuadro clínico

alteraciones localizadas. ^{=(1, 10, 12)}

Los niños sintomáticos pueden morir en los primeros meses de vida, aunque normalmente sobreviven, pero con un importante daño neurológico. Incluso los niños infectados congénitamente que son asintomáticos al nacer pueden desarrollar sordera neurosensorial o problemas de aprendizaje. La adquisición del virus puede ser perinatal, a través de la leche materna, produciéndose el contagio durante la infancia por contacto físico. ^{=(1, 10, 12)}

La manifestación clínica más grave de la infección congénita por el CMV es la afectación del SNC, que produce microcefalia, calcificaciones periventriculares, convulsiones, tetraplejía espástica e hidrocefalia (fig. Si-II.4). La encefalitis suele presentarse como un cuadro subagudo, y puede acompañarse de meningitis y ventriculitis. El LCR suele mostrar pleocitosis polimorfonuclear. La meningoencefalitis en los inmunocompetentes es algo poco frecuente. ^{=(1, 10, 12)}

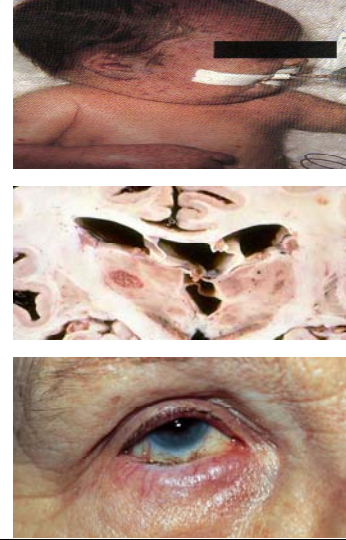


Fig. Si-II.4 Arriba. Microcefalia.
Centro. Calcificaciones
periventriculares, Abajo. Tetraplejía
espástica

5. Epidemiología

A nivel mundial, el CMV es la causa más importante de infección congénita (1% de los recién nacidos), una de las principales infecciones transmitidas por transfusiones y una causa frecuente de morbi-mortalidad en pacientes transplantados e inmunocomprometidos. Esta infección está ampliamente distribuida en el mundo, con seroprevalencias mayores en niveles socioeconómicos bajos y en países en desarrollo. ^{=(1, 12, 15)}

la tasa más alta de transmisión se encuentra entre los niños con edades comprendidas entre los 13 y 24 meses, alcanzándose una prevalencia de anticuerpos anti-CMV en la edad adulta superior al 60% de la población. ^{=(1, 12, 15)}

Se realizó un estudio a un grupo de mujeres embarazadas que acudieron a consultar al Hospital General O'Horán de Mérida, Yucatán, México:

Encontrando anticuerpos contra citomegalovirus en el 97% de la población estudiada, de la cual 58% tenía IgG y 39% IgG e IgM; el (3%) no se detectó la presencia de anticuerpos contra CMV, las cuales se consideraron como población en riesgo de primoinfección. Durante su seguimiento se pudo observar que tres de ellas (1.6% del total) desarrollaron la infección primaria por CMV en el transcurso de su embarazo, una en el primer trimestre y las otras dos en el segundo trimestre. Las 2 restantes (1.1% del total) no presentaron la infección. ^{=(1, 12, 15)}



6. Diagnóstico

Los métodos de diagnósticos de la infección por el CMV, son la determinación serológica de los anticuerpos anti-CMV en suero, diagnóstico histopatológico de los cuerpos de inclusión citomegálicos, inmunohistoquímica, hibridación *in situ*, detección de células endoteliales citomegálicas, aislamiento vírico mediante cultivo convencional o mediante la técnica de *shell-vial*, detección de antigenemia, así como las técnicas moleculares para la detección de ácidos nucleicos, como la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR), hibridación de captura y amplificación isotérmica basada en la secuencia de ácidos nucleicos (NASBA). Las cargas víricas altas indican una replicación viral activa, lo mismo que la detección de RNAm del virus. Las técnicas cuantitativas permiten, monitorear la respuesta al tratamiento. ^{=(1, 5, 12)}

La técnica que se ha empleado para el diagnóstico de la infección del SNC por el CMV se encuentra el aislamiento viral convencional, en el que la muestra clínica (LCR) se inocula en unos tubos que contienen monocapas de fibroblastos humanos, observándose el efecto citopático (ECP) que el virus produce en ellos; este efecto suele ser visible tras 8 días de cultivo. La lentitud en la producción del ECP ha limitado mucho el uso de esta técnica, que sólo se utiliza cuando se van a realizar pruebas de sensibilidad antiviral. Una modificación de esta técnica de cultivo es el *shell-vial* que, mediante una inmunofluorescencia indirecta utilizando un anticuerpo monoclonal dirigido frente al antígeno inmediato-temprano del CMV, detecta la presencia del virus en una monocapa celular tras 16 h de incubación. Una de las técnicas es la detección de antigenemia que utiliza anticuerpos monoclonales que reconocen el antígeno viral pp65, una proteína estructural tardía que se expresa en los leucocitos durante la fase inicial de replicación viral. ^{=(1, 5, 12)}

Esta prueba no sólo proporciona una información cualitativa, sino que permite cuantificar el virus presente en las células, correlacionándose la cantidad con la gravedad de la afectación clínica. Esta técnica puede dar resultados falsamente negativos cuando no existen suficientes leucocitos polimorfonucleares en la muestra.

Las técnicas moleculares de amplificación de ácidos nucleicos PCR, es la más utilizada, ya que detecta DNA como RNAm vírico. ^{=(1, 5, 12)}

El diagnóstico de la infección congénita y perinatal por el CMV sigue siendo difícil; la detección de anticuerpos IgM en la sangre del cordón y el aislamiento viral a partir de muestras de orina y exudados faríngeos siguen siendo los métodos diagnósticos más utilizados. ^{=(1, 5, 12)}

7. Profilaxis y tratamiento

Actualmente existen tres compuestos antivirales para el tratamiento de las infecciones producidas por el CMV: ganciclovir, foscarnet y cidofovir, siendo el ganciclovir el más utilizado. Los tres compuestos inhiben la síntesis del DNA del CMV actuando sobre la DNA polimerasa viral.

- El ganciclovir debe ser fosforilado tres veces para ser un compuesto activo; la primera fosforilación la realiza una proteína-kinasa vírica codificada por el gen UL97 del CMV, y las dos siguientes las realizan enzimas celulares. El ganciclovir trifosfato es un inhibidor competitivo del substrato natural de la DNA polimerasa del CMV y se incorpora al DNA viral.



- El foscarnet es un inhibidor no competitivo y reversible de la DNA polimerasa del CMV que no requiere activación intracelular para desarrollar su efecto antiviral y que no se incorpora a la cadena de DNA viral. ^{=(1,10,13)}

- El cidofovir, al igual que el ganciclovir, debe ser fosforilado para ser activo; es un inhibidor competitivo de la DNA polimerasa del CMV y se incorpora al DNA vírico, pero su fosforilación se realiza exclusivamente por enzimas celulares. ^{=(1,10,13)}

Ninguno de los tres fármacos mencionados carecen de efectos secundarios, por lo que es necesario el desarrollo de nuevos compuestos menos tóxicos capaces de inhibir la replicación del CMV. Actualmente existen nuevos fármacos en estudio, entre los que se encuentran los derivados benzoimidazólicos, adefovir, lobucavir y fomivirsén. ⁼⁽¹³⁾

En cuanto a la prevención de la infección por el CMV mediante inmunización activa, se valoró la vacunación con cepas virales vivas atenuadas en receptores de trasplante renal, sin obtener resultados positivos, ya que la vacunación con las cepas Towne y Toledo no protegió a los pacientes. En la actualidad se está trabajando en el desarrollo de una vacuna basada en la glucoproteína de la envuelta viral, aunque la protección que pueda obtenerse no sea total, la adquisición de una inmunidad parcial podría evitar el desarrollo de las manifestaciones clínicas graves de la infección por el CMV. ^{=(1,10,13)}



III. Virus Linfotrópicos de células T Humanas 1 y 2

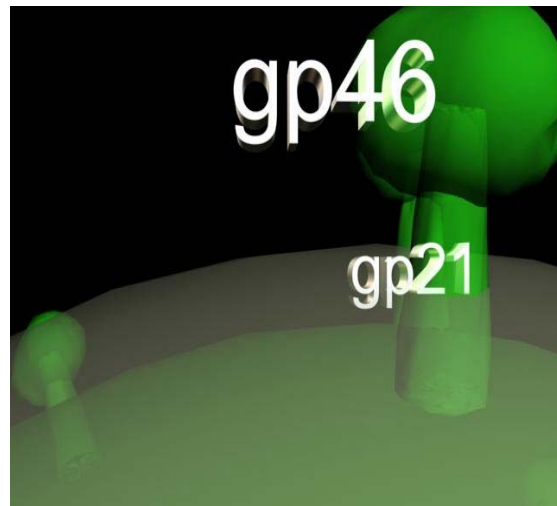
1. Antecedentes Históricos

En 1980, fue aislado el primer retrovirus humano por Poiesz y colaboradores en un paciente con un Linfoma cutáneo de células T. Se le denominó HTLV-I (human T- lymphotropic virus Type I) agente causal de la leucemia de células T del adulto (ATLL), entidad clínica con alta prevalencia en las islas del sur de Japón y en el Caribe. Casi por la misma época en Martinica, Jamaica, Tumaco en Colombia y en las islas Seychelles se describieron pacientes con una mielopatía crónica denominada Paraparesia Espástica Tropical (TSP), similar a la descrita en la isla de Kyushu al sur del Japón y que presentaban anticuerpos contra el HTLV-I en el suero y el líquido cefalorraquídeo. El aislamiento de este virus en pacientes con mielopatías crónicas confirmó la doble calidad neurotrópica y linfotrópica de los Retrovirus Humanos. El primer caso documentado de esta mielopatía se describió en pacientes mayores y de raza negra. Inicialmente no estuvo claro que los síndromes mielopáticos asociados al HTLV-I, descritos por Osame en Japón como HAM (HTLV-I-associated Myelopathy) y Paraparesia Espástica Tropical (TSP) descritos en zonas tropicales, pudieran corresponder a una misma entidad, pero en 1988 Roman y Osame concluyeron que HAM y TSP son síndromes idénticos. Otro retrovirus aislado posteriormente fue: el HTLV-II en un paciente con leucemia de células peludas (hairy cell leukemia). ^{=(1, 7, 9, 18)}

2. Descripción

^{=(1, 2, 5, 9, 18)}

- Género: Retrovirus
- Subfamilia: Oncovirus
- 2 capas lipídicas (gemación)
- 80 – 120 nm de diámetro
- Virión icosaédrico
- Glicoproteínas (72 proyecciones)
 - gp 46
 - gp21
- MA (proteína de la matriz)
- CA (Proteína de la cápside)
- TM (proteína de transmembrana)
- SU (proteína de superficie y reconocimiento de receptor celular)
- NC (proteína que se une al ácido nucleico)
- IN (integrasa)
- Enzimas accesorias (PR, TR)



^{=(AP)}



Los genes estructurales del virus HTLV se distribuyen en el sentido 5'-3' por el orden siguiente:

Tabla Si-3. Genes estructurales.

	Gen GAG	Codifica para las proteínas del núcleo
	Gen POL	Codifica para la transcriptasa inversa
	Gen ENV	Codifica para las proteínas de la envoltura Molécula precursora gp 160 - (gp120, gp41)

El gen ENV codifica una molécula precursora, la gp160 de la que se generan por proteolisis las proteínas de la envoltura gp120 y gp41, la última está anclada a la membrana por la posesión de una porción hidrófoba mientras que la primera queda expuesta y capaz de interaccionar con su receptor que es la molécula de superficie celular CD4.

Tabla Si-4. Genes reguladores.

	Gen TAT	Regulador positivo	Codifica para la proteína p14 que es esencial para la replicación del virus, se localiza preferentemente en los nucleolos y las mutaciones o deleciones del gen inhiben la infectividad.
	Gen REV	Regulador diferencial	Codifica para la proteína p19 necesaria para la transcripción de los genes estructurales GAG, POL y ENV.
	Gen VIF	Regulador de la transcripción	Factor de la infectividad viral codifica para una proteína que interviene en la modificación de las proteínas del virus.
	Gen NEV	Regulador de la transcripción	Codifica para la proteína p 27, se ha demostrado que tiene efectos positivos sobre la infectividad y replicación del virus.

=(AP)

Véase:

🎞 Anim. Si-III.2(a, b, c)



3. Patogénesis

El HTLV tiene predilección por áreas tropicales, adyacentes a zonas costeras.

Es un virus linfotrópico que compromete principalmente linfocitos CD4 presentes en varios fluidos corporales como sangre, secreciones vaginales y seminales, saliva y calostro de leche materna. El HTLV una vez que ha infectado a la célula puede permanecer silente integrado en forma de provirus o comenzar a replicarse. Se cree que el principal mecanismo de transmisión de la infección por HTLV es a partir de mitosis de las células que infecta. ^(1, 5, 18, 19)

Esta expansión clonal da lugar a lo que se denomina carga proviral. El HTLV necesita el contacto célula-célula para producir la infección (fig. Si.III.3). ^(1, 5, 18, 19)

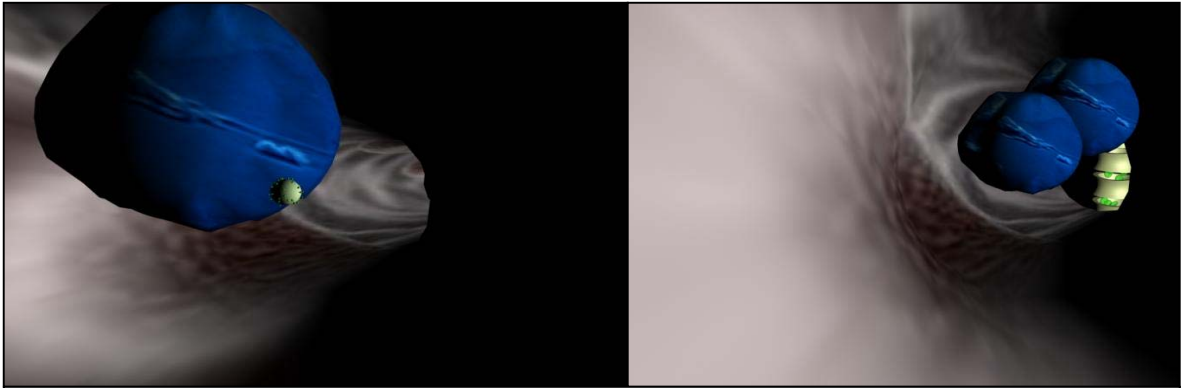


Fig. Si.III.3. Principal mecanismo de transmisión de la infección por HTLV a partir de mitosis de las células que infecta. Véase: Anim. Si-III.3 ^(AP)

Los principales mecanismos de transmisión de la infección por virus HTLV son por vía sexual, vía parenteral y vía vertical. Se ha demostrado la infección de células gliales así como la respuesta inmune de linfocitos T CD8+ contra el HTLV en células infectadas que conducen a la liberación de bioproductos citotóxicos. ^(1, 5, 18, 19)

Los pacientes con Mielopatía asociada a HTLV desarrollan IgG de respuesta contra neuronas no infectadas con el virus pero no contra células ganglionares de las raíces dorsales; esta respuesta puede ser bloqueada con proteínas del HTLV de células infectadas. En estos casos la coinfección con HIV es frecuente. ^(1, 5, 18, 19)

4. Cuadro clínico

Estos virus poseen dos características particulares:

1. Son naturalmente endémicos en ciertos grupos de poblaciones humanas de diferentes partes del mundo. El HTLV-I es endémico en algunas regiones de Japón, África y el Caribe, siendo considerado un virus del "Viejo Mundo". En cambio el HTLV-II es naturalmente endémico en poblaciones aborígenes de América, siendo considerado hace unos años atrás como virus del "Nuevo Mundo", hasta que se confirmó su presencia en África, lo que exige formular otra hipótesis para su origen. ^(1, 9, 17, 18)

2. Son genéticamente estables a través del tiempo. Esto posibilita el empleo de técnicas de biología molecular para determinar el origen y la evolución del virus, entre otras cosas.



El HTLV-I se asocia con Linfoma cutáneo de células T y con síndromes mielopáticos como la Paraparesia espástica tropical (TSP) descrita en el Caribe, Colombia y las islas Seychelles y el síndrome HTLV-I asociado a Mielopatía descrita en el Japón. ^{=(1, 9, 17, 18)}

Aunque casi todos los individuos infectados permanecen asintomáticos, el impacto de la infección viral en áreas endémicas es significativo porque el HTLV-I es el agente etiológico de dos condiciones bien definidas: una entidad maligna linfoproliferativa, la leucemia/linfoma de células T del adulto (LTA) y un desorden neurológico, paraparesia espástica tropical (PET) o mielopatía asociada con el HTLV-I (MAH). La LTA tiene un curso clínico rápidamente progresivo, con respuesta pobre a los regímenes terapéuticos comunes contra las leucemias. La PET/MAH se caracteriza por una lesión progresiva y crónica en las vías piramidales, parálisis espástica y disfunciones de esfínteres, sin que aún haya un tratamiento médico adecuado (fig. Si-III.4). La infección por HTLV-I también se ha asociado clínicamente con aumento del riesgo de dermatitis infecciosas, uveítis, polimiositis y artropatías. ^{=(1, 9, 17, 18)}

El HTLV-II ha sido asociado a síndromes neurológicos similares a la HAM/TSP, aun cuando todavía no se dispone de evidencias suficientes para confirmar ese rol etiológico. Ambos virus se transmiten por vías sexual, vertical (principalmente por leche materna) y sanguínea (hemocomponentes o por uso de drogas inyectables); a ese respecto, se encuentran presentes en donantes de sangre y usuarios de drogas de diferentes países del mundo. ^{=(1, 9, 17, 18)}



Fig. 1 - Erythematous infiltrating lesions on the face.



Fig. Si-III.4 Síndromes causados por virus HTLV.

5. Epidemiología

Las infecciones por HTLV-I son endémicas en el sur de Japón, el Caribe, en algunos países de Sur y Centro América, en África Occidental, en Melanesia, Australia y en algunas poblaciones aisladas. El HTLV-II es endémico entre los amerindios de Norte, Centro y Suramérica, en las tribus de pigmeos de África Central y es común en los que usan drogas endovenosas en EE.UU. Se calcula que en el mundo hay de 11 a 20 millones de personas infectadas. En Latinoamérica con una población de 359 millones se supone que tiene de 3.7 a 7.4 millones de infectados, y entre 1% y 2% como tasa de infección.

Estudios epidemiológicos en Jamaica informan una prevalencia del 6.1% entre manipuladores de alimentos, en Nigeria en un 7.3% entre donadores de sangre, en Sudamérica tomando como ejemplo Tumaco en Colombia y sus zonas aledañas en un 4.3% de la población en general y en Brooklyn (USA) en un 4.4% en base a un estudio.

En mujeres embarazadas se han encontrando prevalencias del 3.5% en Jamaica, 2.2% en Haití, 1.2 al 3.7% en Zaire, en Japón 5.3% y en Sudamérica, el Cuzco, Perú un 2.3% y la capital Lima un 12%.



La seroprevalencia en trabajadoras sexuales encuentra positividad del 2.8% en Nigeria, del 5.7% en Japón, del 10.3% en Singapur y en Sudamérica, Santiago de Chile 1.7%, Sao Paulo, Brasil 2.8%, Callao, Perú 21.8% y en Paraguay un 2.2%.^{=(1, 9, 16, 18)}

6. Diagnóstico

Los criterios diagnósticos propuestos por un grupo de expertos en Kagoshima (Japón) en 1980 son los siguientes:

- Ausencia de antecedentes familiares de afección neurológica e inicio de la enfermedad después de los 15 años de edad.
- Presencia, en el primer año de la enfermedad, de por lo menos dos de las siguientes manifestaciones: alteración de esfínter vesical y/o impotencia (en hombres), calambres en miembros inferiores o dolor lumbar, debilidad de miembros inferiores en los primeros seis meses de inicio del cuadro y disestesias en piernas o plantas de los pies.
- Hiperreflexia patelar con o sin clonus.
- Hiporreflexia aquilea y/o disminución de la propiocepción de los pies.
- Marcha espástica.
- Tiempo mayor de un mes entre el inicio del cuadro y el máximo grado de déficit motor.
- Ausencia de los siguientes signos: pupilas de Argyll-Robertson, uso de drogas neurotóxicas (excepto cloroquina), palidez del nervio óptico, demencia, gangrena distal de extremidades y/o convulsiones (para descartar ergotismo) y presencia de nivel sensitivo y/o anestesia de extremidades.

El diagnóstico serológico se hace habitualmente con un método de ELISA y luego puede ser confirmado con Westernblot o IFI.^{=(1, 5, 17, 18)}

7. Profilaxis y tratamiento

No existe en la actualidad un tratamiento efectivo de la mielitis por HTLV-1. Se ha descrito el uso de agentes inmunomoduladores como los corticoesteroides e Inmunosupresores, como la Azathioprina, la Gammaglobulina y el Alpha-Interferón. En algunos casos puede mejorar las condiciones neurológicas de los pacientes. La linfocitoferesis (LCP) cuyo fin es remover linfocitos y células T en sangre periférica y la plasmáferesis han sido utilizados con mínimo beneficio. La Terapia antiretroviral con Zidovudina (AZT) ha demostrado que reduce el DNA proviral del HTLV-1 in vitro así como la predisposición para infectar células mononucleares de sangre periférica. Este medicamento ha sido utilizado en altas dosis (2gr/día); puede producir anemia y neutropenia. La lamivudine (3TC) es otro agente antiretroviral que ha sido utilizado con mínimos resultados. Parece existir resistencia del HTLV-1 al 3TC.

El tratamiento recomendado en la fase activa de la enfermedad o cuando hay pleocitosis es de el uso de metylprednisolona 1gr/diario por cinco días seguido de prednisona oral 1mg/kg/día por un mes y reducción progresiva entre 4-6 meses. Los efectos adversos de la administración oral de prednisolona, tales como la hiperglicemia, la osteoporosis y las fracturas óseas, limitan la indicación de su uso en pacientes con HAM/ TSP, especialmente en las mujeres postmenopáusicas. El uso de Interferón alfa ha sido recomendado por varios autores japoneses.^{=(1, 10, 16, 18, 20)}



La inyección intramuscular es modestamente efectiva y aunque su mecanismo no es claro, parece suprimir la proliferación del HTLV-1 en asociación con reacciones inmunológicas. Hay estudios del uso de pentoxifilina, eritromicina, fosfomicina, danazol y vitamina C, 2 g al día, cinco días a la semana. ^{=(1, 10, 20)}

El tratamiento sigue siendo sintomático con medicamentos contra la espasticidad, fisioterapia, manejo adecuado de la vejiga neurogénica y cuidado de la piel para prevenir úlceras de decúbito, como en cualquier otro paciente con lesión crónica de la médula espinal. ^{=(1, 10, 16, 18, 20)}



Bibliografía y direcciones electrónicas.

Parte 5:

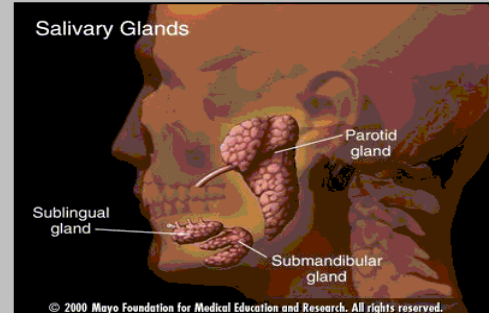
Virus causantes de infecciones inmunológicas.

1. PATRICK R. MURRAY **Microbiología médica** 4ª edición editorial Elsevier. Madrid 2002.
2. RAÚL ROMERO CABELLO. **Microbiología y parasitología humana** 2ª edición editorial panamericana. Bogota.
3. MARTIN SAVARD, **INFECTION OF PRIMARY HUMAN – MONOCYTES BY EBV**, Journal of Virology, (2000), 2612-2619 pp.
4. JOHN L. YATES., **Journal of virology**, "The minimal replicator of EBV *oriP*, (2000)
5. MARTIN SAVARD., **Journal of virology**, "Infection of primary Human Monocytes by EBV, (2000)
6. PETER J. DELVES, **Encyclopedia of Immunology**, (1998), Academic Press, USA.
7. BERNARD N FIELDS, **Fundamental Virology**, (1991), Raven Press, USA.
8. JEAN D. ACTON PH D. **Fundamentals of Medical Virology**, (1976), Lea&Febier, USA.
9. <http://www.conganat.org/linfo.tortosa/onf/cap2/gralidad.htm#Generalidades>
AP. Autoria propia
Kena Rodríguez Martín
Fernando Núñez Marrufo
10. <http://www.iqb.es/monografia/patologias/indicep.htm>
11. http://virologia.ua.es/acortesborra/fichas/epstein_barr.htm
12. <http://www.iqb.es/monografia/patologias/infeccion/mononucleosis.htm>
13. <http://www2.cbm.uam.es/jalopez/HSV/HERPESVIRUS.htm#Uno>
14. <http://virologia.ua.es/acortesborra/fichas/clasificacion.htm>
15. <http://virologia.ua.es/acortesborra/fichas/citomegalovirus.htm>
16. http://bvs.sld.cu/revistas/mgi/vol14_3_98/mgi12398.htm
17. http://www.vihsida.cl/paginas/infecciones/infecciones_por_virus_01.html#Anchor-17803
18. http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_pdf&pid=S1609-71732003000300005&lng=pt&nrm=iso
19. http://www.medicosecuador.com/revecuatneurol/vol10_n3_2001/infeccion_neurologica_por_htlv.htm
20. <http://www.htlv.com.br/esp/prevencao2.htm>



Parte 6:

Virus causante de infección en glándulas.



Tema:

I. Virus de la Parotiditis (paperas).

Bibliografía y direcciones electrónicas.



I. Virus de la parotiditis

1. Antecedentes Históricos

Durante los tres años en que Hipócrates estuvo en la isla de Thasos, realizó importantes estudios clínicos y

epidemiológicos, describiendo la parotiditis epidémica con una concisión notable, en su libro "Sobre las Epidemias": *"Intumescencia pre-auricular, algunas veces unilateral, más a menudo bilateral, diferenciándola de las tumefacciones supuradas del cuello; La enfermedad se presenta en los niños y jóvenes que concurren a la palestra o al gimnasio. Con frecuencia aparecen a continuación en los testículos flegmasías dolorosas; todo termina sin fenómenos críticos"*. ^{=(1, 6)}

En el siglo XVIII, Laghi y Mangor fueron los primeros en manifestar la naturaleza contagiosa de la enfermedad y hasta la segunda mitad del siglo XIX, la localización parotídea era todavía poco reconocida. En esta época, Trousseau, Rillier y Grisolle, establecen definitivamente la sintomatología y la especificidad de esta entidad nosológica. Ya en 1752, Pradolongo había recalcado su carácter epidémico. Hamilton en 1790, destacó la frecuencia de la orquitis como complicación de la parotiditis. ^{=(1, 6)}

En 1934, Jhonson y Goodpasture probarán la etiología viral de la parotiditis: es un Paramyxovirus, emparentado con los influenza y parainfluenza, aislado por primera vez en 1945, por Habel, en cultivo de embrión de pollo, que se localiza en las glándulas salivales, eliminándose con la saliva, se disemina a través de la sangre, ubicándose en otras glándulas y en el sistema nervioso. ^{=(1, 6)}

En el Códice Telleriano-Rennensis, que data de 1561, estudiado por Prem, se informa que en el año 1550, hubo una epidemia de parotiditis en México, que sería la más antigua de América. La primera epidemia que se conoce en Norteamérica, se produjo en Boston, Massachussets, en el mes de mayo de 1699, en la cual no hubo letalidad. En 1895, se presentó en forma epidémica sarampión y parotiditis en Costa Rica. ^{=(1, 6)}

En 1948, Thomas Weller y John Enders cultivaron el virus parotídeo en el tejido de un embrión de gallina y, más tarde, trasladándolo de unos embriones a otros, obtuvieron una vacuna viva atenuada. Las cepas vacúnales más extendidas son las cepas Jeryl Lynn y Urabe. La primera cepa fue aislada de la garganta de Jeryl Lynn Hillemann, luego fue atenuada después de pasarla por huevos de gallina embrionados y cultivo sobre células embrionarias de pollo. En cuanto a la cepa Urabe, desarrollada en el Japón, ella proviene de la saliva de un paciente. ^{=(1, 6)}

En la URSS, en los años 1950, fue desarrollada la cepa Leningrad-3, por Smrodintsev y Klyachko sobre un cultivo de células renales de cobayo, con pasos sucesivos sobre cultivos celulares de embrión de codorniz. Vacunas basadas sobre esta cepa se han utilizado notablemente en la ex unión Soviética. La cepa Leningrad-3 fue sobreatenuada en Croacia por pasos sobre cultivo de fibroblastos embrionarios de pollo. Bautizada L-Zagreb, esta cepa es utilizada en Croacia y en India. ^{=(1, 6)}

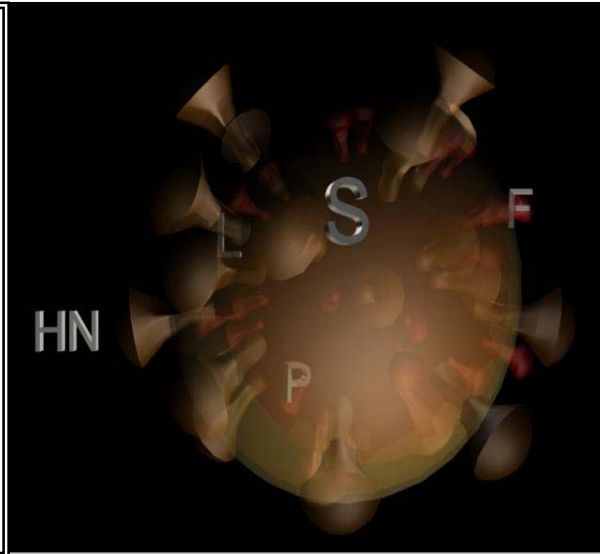



Desde 1990, se inició la vacunación trivárica, contra sarampión, rubéola y parotiditis, utilizando la cepa Jeryl Lynn la tasa de incidencia se ha reducido progresivamente. La parotiditis epidémica es una infección potencialmente erradicable. ^{=(1, 6)}

2. Descripción

^{=(1, 2, 5)}

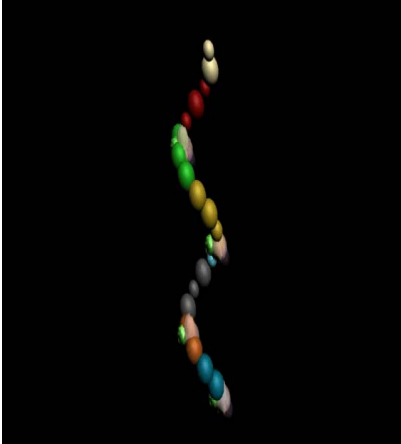
- Género: Rubulavirus
- Familia: Paramyxoviridae
- Virión Forma esférica irregular
- Envuelto
- Bicapa lipídica (cél hospedadora)
- 90 – 200 nm de diámetro
- Nucleocápside helicoidal
- Antígeno soluble S
- Glucoproteínas externas
 - HN
 - F
- Sensible al éter
- Estable a 4 °C durante varios días
- -65° C por meses o años



 Anim. G-I.2.

^{=(AP)}

Tabla. G-1 proteínas codificadas

	Proteínas de la nucleocápside	<ul style="list-style-type: none"> • Antígeno soluble S • Proteína grande L • Fosfoproteína polimerasa P
	Proteínas de la Membrana	<ul style="list-style-type: none"> • Glucoproteína grande, posee actividad neuraminidasa y hemaglutinante • Glucoproteína F interviene en la penetración del virus por la fusión de las membranas viral y celular
	El antígeno viral V, los anticuerpos contra el cual son detectados por la prueba de FC en una etapa más tardía de la infección.	

^{=(AP)}



3. Patogénesis

La transmisión del virus se produce por la diseminación de las gotitas producidas al hablar o toser y por contacto directo con la saliva de una persona infectada. El virus se puede detectar en las secreciones respiratorias del individuo enfermo antes de la inflamación de las parótidas. La parotiditis se transmite de una persona a otra aproximadamente desde 3 días antes de la inflamación de la glándula parótida hasta una semana después. ^{=(1, 2)}

Una vez que ocurre la transmisión del virus se une a la célula hospedadora a través de la HA y su receptor es el ácido siálico. La vía de entrada a la célula es por fusión y tiene lugar a pH neutro lo que permite la liberación de la nucleocápside viral directamente en el interior de la célula, este se multiplica en principio en las vías respiratorias y en los ganglios linfáticos del cuello. En algunos casos la infección no va más allá de las vías respiratorias. Sin embargo, en la mayoría de los casos, el virus pasa a la sangre tras un periodo de incubación de 2 a 3 semanas. Desde la sangre y durante 3 a 5 días el virus se disemina al tejido nervioso y glándulas de todo el organismo. A menudo, pero no siempre se ven afectadas uno o las dos glándulas salivales parótidas. Las glándulas salivales submaxilares y sublinguales, testículos y meninges suelen estar afectadas pese a que no se manifiesten síntomas o signos clínicos obvios. También pueden estar afectados otros órganos como páncreas, ovarios, tiroides, riñones y otras glándulas (fig. G.I.3). ^{=(1, 2)}

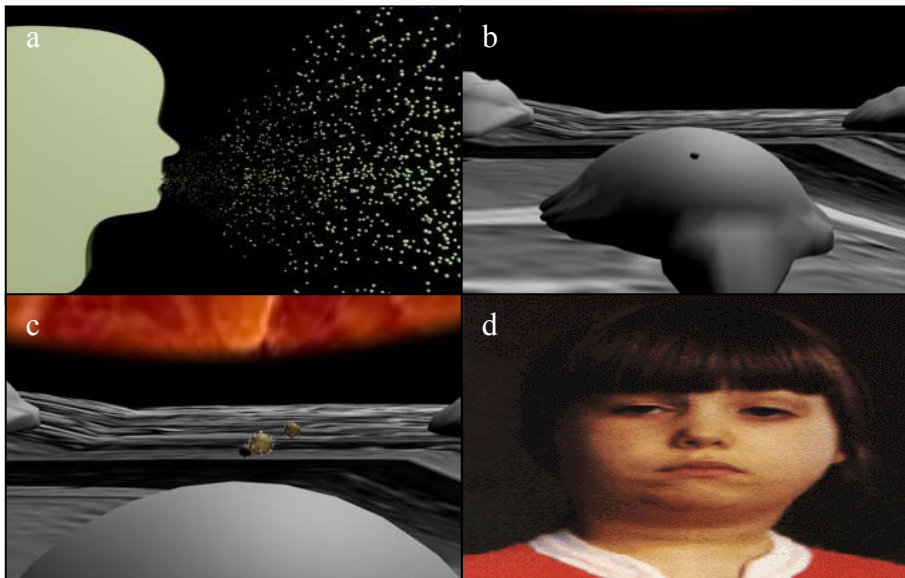


Fig. G-I.3. Transmisión de persona a persona por aerosoles (a), unión a la célula hospedadora a través de la HA a su receptor ácido siálico (b), replicación en vías respiratorias y ganglios linfáticos (c), inflamación característica de glándulas parótidas(d). Anim. G-I.3. ^{=(AP)}



4. Cuadro clínico

Antes de describir los síntomas y signos clínicos de la enfermedad, es importante tener presente que aproximadamente un tercio de las personas infectadas por el virus de las paperas desarrollan la enfermedad de una forma subclínica, lo que quiere decir que los síntomas son tan poco específicos y tan poco claros, que el paciente no sabe que ha pasado la enfermedad. La enfermedad es reconocible pasadas 24 horas del comienzo de los síntomas. El paciente presenta dolor de oídos (conocido como otalgia) y las glándulas se vuelven sensibles y se pueden ver aumentadas de tamaño. El dolor más intenso ocurre durante el agrandamiento rápido de las glándulas, y en este momento el paciente puede sufrir fiebre alta (hasta 40°C). Se calcula que hasta un 20- 40% de las infecciones no producen síntomas, y hasta un 40-50% están asociadas sólo con síntomas no específicos o principalmente respiratorios, de forma que solo un 30-40% las infecciones producen un cuadro de parotiditis aguda típica. Las glándulas parótidas y/o glándulas submaxilares, se localizan en la mejilla frente al oído y en el piso de la boca, respectivamente. ^{=(1, 3, 6, 10)}

Las etapas que constituyen un curso típico de la enfermedad, son:

•Periodo de incubación:

Espacio de tiempo desde la exposición al virus hasta que el individuo comienza a sentirse mal. Dura unos 14 a 21 días. Durante este periodo el virus se multiplica en las vías respiratorias y en los ganglios linfáticos del cuello. ^{=(1, 3, 6, 10)}

• Fase de pródromos:

Momento en el que se manifiestan los primeros síntomas de la infección. El dolor cerca del lóbulo de la oreja aparece casi 24 horas después de un cuadro de molestias inespecíficas entre las que se incluyen: fiebre, dolor de cabeza, malestar, dolores musculares y pérdida de apetito. Con la masticación aumenta el dolor consecuencia de la inflamación de la glándula parótida. ^{=(1, 3, 6, 10)}

• Inflamación de la glándula parótida:

24 horas más tarde las glándulas parótidas aumentan de tamaño (apreciables a simple vista) y se vuelven dolorosas. Las molestias aumentan con el consumo de alimentos y bebidas ácidas como las frutas y zumos de cítricos. Puede aparecer pérdida de apetito y vómitos. La inflamación de las glándulas continua durante 1 a 3 días. Si bien la glándula parótida es la que se ve afectada con más frecuencia puede no ser la única. Hay otras glándulas entre las que se encuentran las gónadas, glándulas salivales sublingual y submaxilar que también se pueden ver afectadas aunque no se manifiesten las molestias. La infección también puede afectar al sistema nervioso central. ^{=(1, 3, 6, 10)}

• Reducción de la inflamación de la glándula parótida:

Una vez las parótidas han alcanzado su máximo tamaño la inflamación disminuye gradualmente en 3- 7 días. Antes de que regresen a su tamaño normal la fiebre a habrá desaparecido. ^{=(1, 3, 6, 10)}



Complicaciones.

La parotiditis es generalmente una enfermedad leve en los niños, sin embargo en los adultos la infección puede tener serias complicaciones. Las muertes por parotiditis son raras, estimándose que ocurren en el 0.01-0.03% de los casos de enfermedad.

Las complicaciones más graves relacionadas con la enfermedad son:

Meningoencefalitis: Consiste en la infección por el virus de la parotiditis de estructuras del sistema nervioso central. Antes de la vacunación. La enfermedad es por lo general leve, con signos y síntomas entre los que se incluyen descenso del nivel de conciencia, fiebre, dolor de cabeza, rigidez de cuello asociada con vómitos, irritabilidad y en ocasiones convulsiones. Por lo general, los síntomas desaparecen de 3-10 días siendo raro que quede un daño cerebral permanente. La frecuencia de esta complicación aumenta con la edad del individuo, constituyendo la primera causa de muerte en los pacientes mayores. ^{=(1, 3, 6, 10)}

Sordera: Resultado del daño al nervio auditivo causado por el virus de la parotiditis. Es una complicación rara. Habitualmente sólo afecta a un oído. ^{=(1, 3, 6, 10)}

Orquitis: Inflamación de los testículos. Constituye la complicación más frecuente en varones adultos con parotiditis, si bien se han descrito casos en lactantes. Comienza de forma repentina con dolor en la parte baja del abdomen, fiebre, escalofríos, náuseas y vómitos. El testículo afectado comienza a inflamarse y rápidamente se vuelve muy doloroso y sensible. Lo habitual es que se resuelva en 1 semana si bien la sensibilidad puede durar más tiempo. El testículo afectado puede atrofiarse en cierto grado afectando la fertilidad. Sin embargo, la esterilidad completa es rara. Se ha sugerido que la atrofia testicular puede estar relacionada con un aumento del riesgo de desarrollar cáncer testicular en el futuro. ^{=(1, 3, 6, 10)}

Mastitis: Inflamación de la glándula mamaria. ^{=(1, 3, 6, 10)}

Ooforitis: Inflamación del ovario, se ha visto que puede estar relacionada con infertilidad. ^{=(1, 3, 6, 10)}

Aborto: Las infecciones adquiridas durante el primer trimestre de la gestación (no así en los siguientes) aumentan el riesgo de abortos. No se ha conseguido relacionar de forma clara el desarrollo de defectos congénitos con la adquisición de la parotiditis durante el embarazo. ^{=(1, 3, 6, 10)}

Otras posibles complicaciones son: pancreatitis, artritis y nefritis. ^{=(1, 3, 6, 10)}



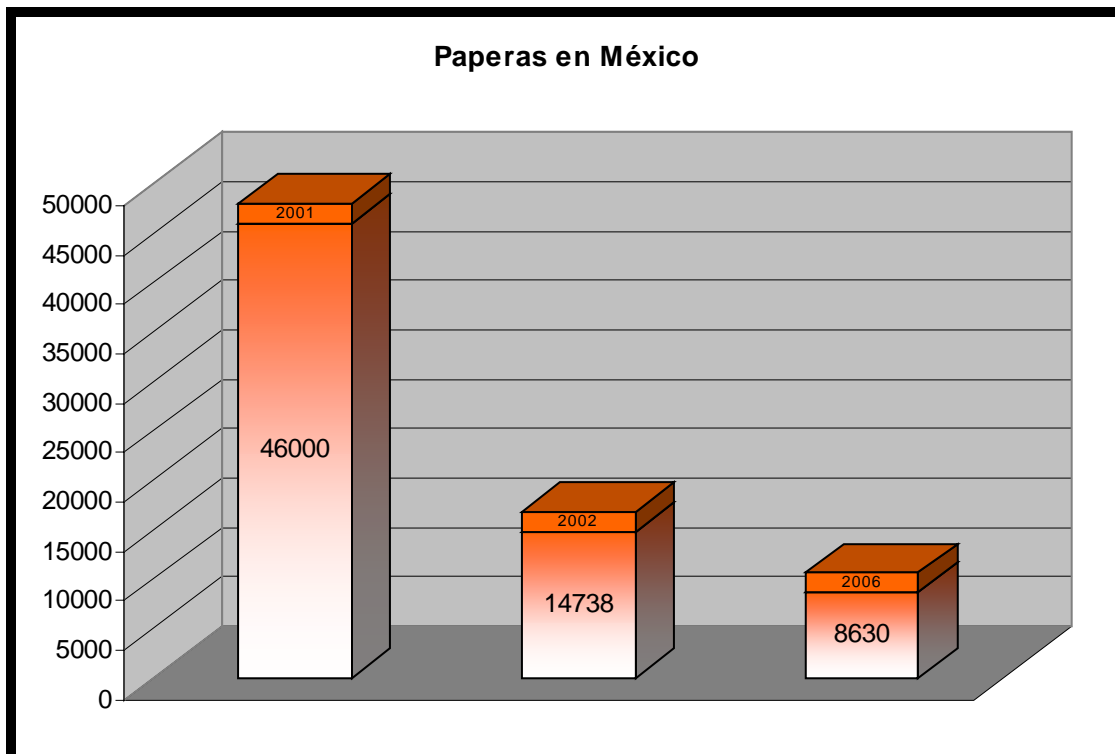
5. Epidemiología

Es una enfermedad endémica en todo el mundo, es decir, en todos los lugares del globo terráqueo hay personas afectadas por la infección de este

paramixovirus.

La infección se puede adquirir en cualquier momento del año, si bien se ha observado que se presenta en invierno y primavera, especialmente durante los meses de abril y mayo, con períodos de aparición que oscilan entre 2 y 6 años. Se estima que en ausencia de inmunización, el 85% de los adultos ha sufrido la enfermedad; una tercera parte de ellos sin síntomas evidentes (la mayoría antes de los dos años de vida). Tiene como reservorio al hombre. La afectación ha disminuido en los países que incluyeron la vacuna en forma rutinaria en sus planes de inmunización. En nuestro país, el grupo etéreo más afectado está entre los 5 y 9 años. Las paperas puede aparecer en forma de epidemias, especialmente en comunidades cerradas, como las guarderías, prisiones, los barcos y los cuarteles militares. Desde 1994, la incidencia de las paperas se estanca entre 40,000 y 50,000 casos anuales entre los niños de 5 a 9 años, siendo entre los varones los casos más numerosos. La incidencia de las paperas se estimaba en 40,000 casos en 1997. Es una enfermedad que se adquiere casi siempre en la infancia, generalmente, en menores de 15 años, y según el reporte del Hospital Infantil de México, el 90 % de la población la ha padecido. Entre los años 2000 y 2001 afectó en México a más de 46,000 personas y en 2002 a 14,738 personas, con tasa de incidencia para este último año de 8.63 casos por cada 100,000 habitantes. ^(1, 5, 6, 8, 9)

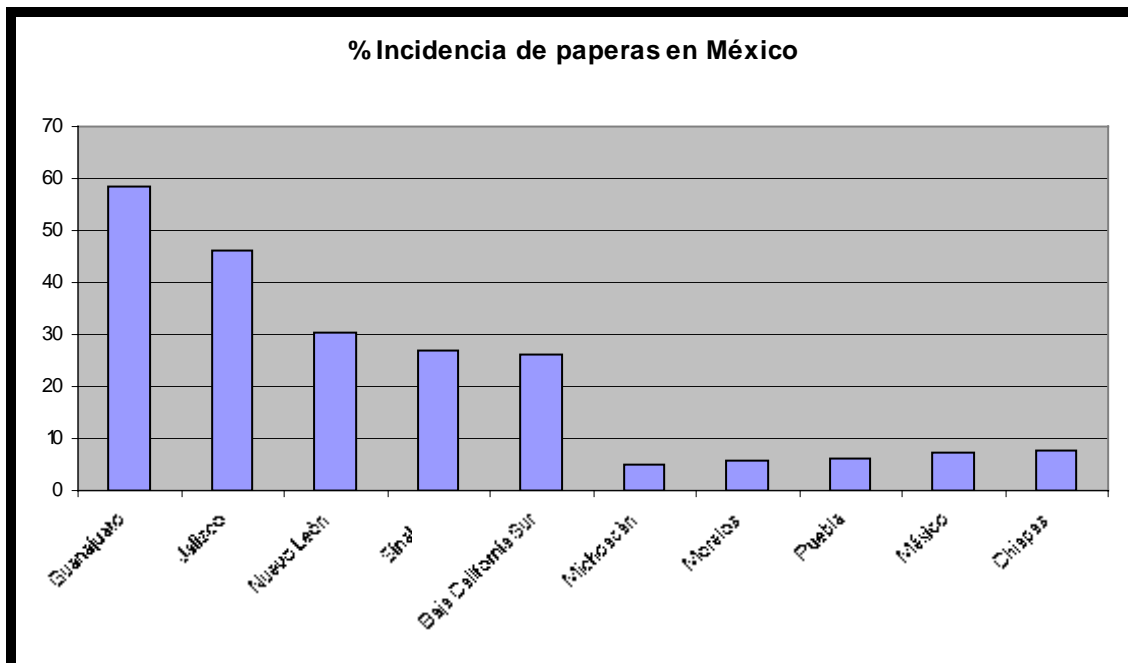
Gráfico. G.1. Casos de paperas por cada 100000 habitantes en México





La mayor incidencia se presentó en el estado de Guanajuato, con una tasa de 58.51 por cada 100,000 habitantes, seguido por Jalisco (46.12), Nuevo León (30.42), Sinaloa (27.08) y Baja California Sur (26.21); en comparación con Michoacán (4.95), Morelos (5.59), Puebla (6.14), México (7.16) y Chiapas (7.72). ^(1, 5, 6, 8, 9)

Gráfico. G.2. Incidencia de paperas en la república mexicana



6. Diagnóstico

Básicamente el diagnóstico se establece mediante los síntomas y signos que son característicos. Además del examen y la historia médica completa, también puede tomar una muestra de saliva, o de orina o ambas para su cultivo y confirmar el diagnóstico. ^(1, 3, 11)

Diagnostico Diferencial:

- Parotiditis de otros virus, como es el de Epstein Barr, Cocksackie.
- Parotiditis bacteriana, en que se observa salida de pus por el conducto.
- Cálculo en las parótidas.
- Tumor de las parótidas: raro en los niños.
- Adenitis cervical.

Aislamiento del virus: El virus se replica y se aísla en una amplia variedad de cultivos celulares, así como en huevos embrionados de gallina. En la virología diagnóstica de rutina se utilizan cultivos celulares de riñón de mono, riñón embrionario humano o células HeLa para el aislamiento primario, pudiendo aparecer efectos citopáticos como inclusiones eosinofílicas intracitoplasmáticas, redondeamiento de las células o fusión de las células en sincicios multinucleados gigantes. ^(1, 3, 11)

Pruebas serológicas: Fijación de complemento, hemaglutinación, enzimoimmunoensayo y neutralización, confirman el diagnóstico. ^(1, 3, 11)



7. Profilaxis y tratamiento

El principal método de prevención consiste en mantener en aislamiento al paciente enfermo mientras persista la inflamación

de las parótidas para evitar el contagio a personas sanas. Como en todas las enfermedades virales no deben usarse antibióticos por el riesgo de inducir una infección por bacterias oportunistas. El tratamiento de la parotiditis consiste en analgésicos, antipiréticos para aliviar el dolor provocado por la inflamación de la glándula parótida y disminuir la fiebre. En 1967 se comercializó por vez primera una vacuna efectiva frente al virus de las paperas. Se obtiene con virus vivos atenuados desarrollados en el embrión del pollo, por lo que esta vacuna está contraindicada en personas alérgicas al huevo.

Administración y pautas de vacunación.

Vacunación infantil: Dos dosis de vacuna triple vírica (Sarampión-Rubéola-Parotiditis) a los 12 meses y a los 4 años de edad.

Vacunación en adultos: una sola dosis de vacuna. Es importante dejar pasar al menos 4 semanas entre ambas dosis vacuna triple vírica.

Vía de administración: La indicada es la subcutánea.

Dosis de la vacuna: Cada dosis contiene 0.5 ml de vacuna reconstituida.

Tabla G-2. Vacunas disponibles contra la infección de virus de la parotiditis.

monovalentes:	Nombre comercial Laboratorio
combinada triple vírica (sarampión-rubéola-parotiditis):	Nombre comercial Laboratorio
vac msd antiparotiditis:	Avéntis Pasteur MSD
priorix:	Glaxo Smith Kline
vacuna msd triple:	Avéntis Pasteur MSD
triviraten:	Berna.

Contraindicaciones, precauciones e indicaciones especiales:

La vacuna está contraindicada en:

- ◆ Embarazo: Las mujeres embarazadas no deben ser vacunadas por el riesgo fetal y además debe evitarse el embarazo tras la vacunación durante 3 meses.
- ◆ Inmunodeficiencias primarias o secundarias y terapias inmunosupresoras.
- ◆ Hipersensibilidad conocida a la neomicina.
- ◆ Enfermedad febril grave.

La hipersensibilidad a las proteínas del huevo no constituye una contraindicación absoluta para la vacunación, aunque deben extremarse las precauciones al vacunar a estos individuos. Como alternativa a las personas con antecedentes de anafilaxia a las proteínas de huevo puede utilizarse la vacuna:

Triviraten de laboratorios Berna que contiene la cepa Rubini. La vacuna Triviraten no se recomienda para su utilización en campañas de vacunación masivas, ni en calendarios vacunales de forma rutinaria, siendo su uso restringido al ámbito hospitalario y en casos de alergia conocida a componentes de otras vacunas. ^{=(1, 5, 7, 12)}



La inmunización con vacuna triple vírica se recomienda en los niños infectados por el virus VIH asintomáticos o con escasas manifestaciones clínicas, y cuando aún no existe un deterioro importante del sistema inmunológico, a los 12 meses. Debe administrarse profilaxis postexposición con inmunoglobulina humana a estos pacientes tras un contacto con parotiditis, a pesar de haber sido vacunados. ^{=(1, 5, 7, 12)}

Tampoco constituyen una contraindicación la tuberculosis ni la historia familiar o personal de convulsiones. ^{=(1, 5, 7, 12)}

Almacenamiento y manejo de la vacuna.

Deben conservarse entre + 2°C y + 8°C. Una vez reconstituida, la vacuna debe administrarse en las 8 horas siguientes. La luz puede inactivar el virus vacunal, por lo que debe protegerse de ella. El disolvente puede mantenerse a temperatura ambiente. ^{=(1, 5, 7, 12)}



Salivary Glands
Bibliografía y direcciones electrónicas.

Parte 6:

Virus causante de infección en glándulas.

1. PATRICK R. MURRAY
Microbiología médica 4ª edición
editorial Elsevier. Madrid 2002.

2. RAÚL ROMERO CABELLO.
Microbiología y parasitología humana
2ª edición editorial panamericana.
Bogota. 2000.

3. CEDRIC MIMS. **Microbiología
médica.** 2ª ed. Harcourt, Madrid. 2000

4. CHARLES H CUNNINGHAM.
Virología práctica 6ª ed. Acribia,
Zaragoza España. 1998

5. ALFRED S EVANS. **Viral infections
of human epidemiology and control.** 3ª
ed. Plenum medical book company N.Y.
1996

6.[http://www.msd.com.mx/publicaciones/
mmerck_hogar/sumario.html](http://www.msd.com.mx/publicaciones/mmerck_hogar/sumario.html)

7.[http://www.msd.com.mx/publicaciones/
mmerck_hogar/seccion_23/seccion_23_2
60.html](http://www.msd.com.mx/publicaciones/mmerck_hogar/seccion_23/seccion_23_260.html)

8.[http://www.medigraphic.com/pdfs/adm/
od-
2003/od034g.pdf#search=%22%20paroti
ditis%20en%20M%C3%A9xico%22](http://www.medigraphic.com/pdfs/adm/od-2003/od034g.pdf#search=%22%20parotiditis%20en%20M%C3%A9xico%22)

9.[http://sameens.dia.uned.es/Trabajos3/T
1A/CercenadoSorrandoS/archivos/agente
%20huesped%20y%20medio%20ambient
e.htm#Y](http://sameens.dia.uned.es/Trabajos3/T1A/CercenadoSorrandoS/archivos/agente%20huesped%20y%20medio%20ambiente.htm#Y)

10.[http://www.drscope.com/privados/pac/
pediatria/pbl5/paroditis.html](http://www.drscope.com/privados/pac/pediatria/pbl5/paroditis.html)

11.[http://www.sanofipasteur.com.mx/avpi
-mexico/front/templates/vaccinations-
travel-health-vaccine-aventis-
pasteur.jsp?codePage=VP_PD_Mumps&
codeRubrique=19&lang=EN#top](http://www.sanofipasteur.com.mx/avpi-mexico/front/templates/vaccinations-travel-health-vaccine-aventis-pasteur.jsp?codePage=VP_PD_Mumps&codeRubrique=19&lang=EN#top)

12.[http://www.vacunasaep.org/profesion
ales/parotiditis.htm#top](http://www.vacunasaep.org/profesionales/parotiditis.htm#top)

AP. Autoría propia
Kena Rodríguez Martín
Fernando Núñez Marrufo



Parte 7:

Virus causantes de infecciones en hígado.



Temas:

- I. Virus de la Hepatitis A (VHA).
- II. Virus de la Hepatitis B (VHB).
- III. Virus de la Hepatitis C (VHC).
- IV. Virus de la Hepatitis E (VHE).

Bibliografía y direcciones electrónicas.



I. Virus de la Hepatitis A (VHA)

1. Antecedentes Históricos

La hepatitis A, es una enfermedad viral que provoca la inflamación del hígado, es altamente contagiosa y puede ocasionar la

muerte. ^{=(1,9)}

La ictericia epidémica causada por el virus de la hepatitis A (VHA) es una enfermedad de la que se tienen antecedentes desde los siglos XVII y XVIII, aunque es indudable que fue reconocida desde siglos atrás. Las investigaciones realizadas durante la Segunda Guerra Mundial condujeron por primera vez al conocimiento de dos formas de transmisión de la hepatitis: una que era diseminada a través de la ingestión de alimentos o agua contaminados ("ictericia infecciosa") y otra que se encontraba asociada con la administración de sangre o productos sanguíneos ("ictericia por suero homólogo"). ^{=(1,9)}

Krugman y colaboradores en 1960 en una serie de estudios realizados en niños de asilos, identificaron la existencia de agentes etiológicos diferentes para esos dos tipos de hepatitis. ^{=(1,9)}

Sin embargo, la era moderna de la etiología de la hepatitis A se inició con la identificación de las partículas virales en muestras de heces fecales. ^{=(1,9)}

En 1975 se identificó por primera vez la partícula viral de un tamaño aproximado a los 20-30 nm de diámetro, icosaédrica, sin manto, que contiene un RNA monocatenario. ^{=(1,9)}

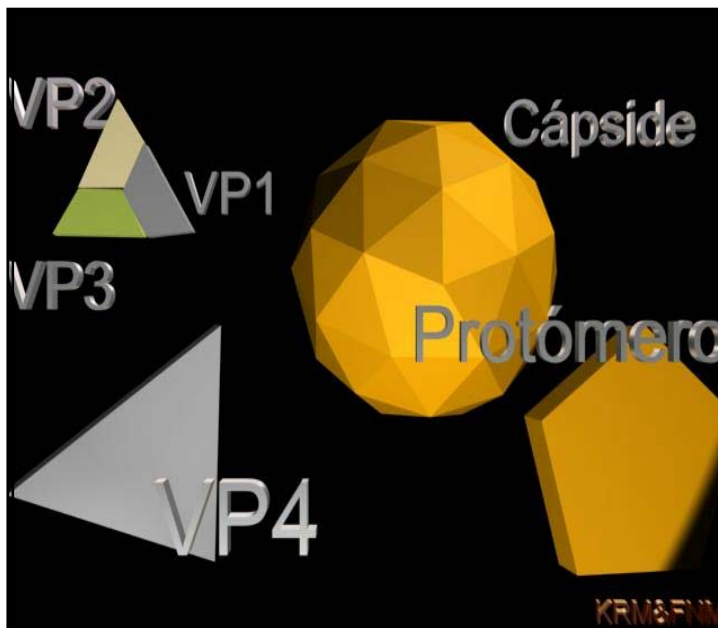
Pertenece a la familia picornaviridae (enterovirus tipo 72). Se replica en el citoplasma celular y determina la lisis del hepatocito infectado; sólo origina infecciones agudas. ^{=(1,9)}



=(1, 2, 4, 6, 19)

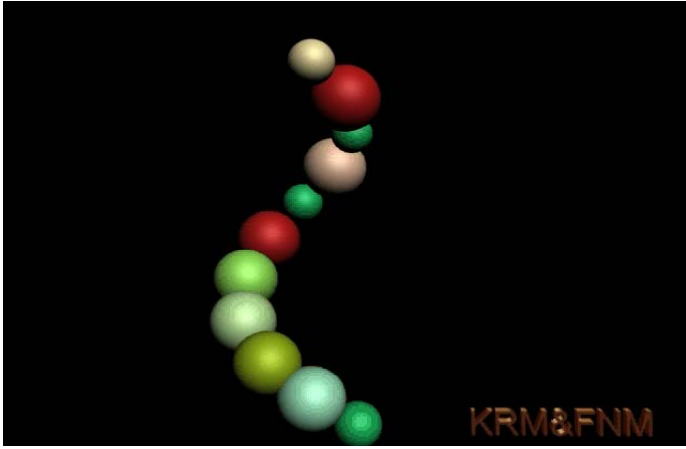
2. Descripción

- Familia: Picornaviridae.
- Género: Enterovirus.
- Especie: hepatovirus.
- Clasificación original
- Enterovirus tipo 72.
- 30 nm de diámetro.
- Cápside c/ 20 caras.
- 32 capsómeros.
- 4 proteínas estructurales
 - VP1
 - VP2
 - VP3
 - VP4





- RNA (+).
- Cadena sencilla 7400 bases.



- VPg ----- 5'.
- VP4.
- VP2.
- VP3.
- VP1.
- Proteasa.
- gr.
- VPg.
- Proteasa.
- III Poli-A ----- 3'.

👁 Véase:
Anim. H-I.2. =(AP)

3. Patogénesis 🌀

La forma más común de transmisión del virus de la hepatitis A es por la ruta fecal-oral. =(1, 2)

Es decir, por ingerir agua o alimentos contaminados o bien alimentos que hayan sido lavados en agua contaminada o preparados por una persona infectada con el virus, aun cuando se trate de comida descongelada. Los mariscos obtenidos en aguas contaminadas y consumidos crudos o parcialmente cocinados también son responsables de brotes de hepatitis A. =(1, 2)

Una vez en el tubo digestivo el virus se multiplica en el epitelio intestinal, viaja al torrente sanguíneo y penetra por fusión en la membrana celular donde encuentra su receptor o célula blanco que es el hepatocito, una vez estando dentro de la célula blanco produce la lesión hepatocelular por mecanismos desconocidos. Parece probable la lesión citopática directa y también la reacción inmunitaria, pero no se ha demostrado ninguna de las dos. La reacción inmunitaria contra el virus se inicia de manera temprana y puede contribuir a la lesión hepatocelular. Al final se produce la eliminación inmunitaria del VHA. Por lo que el virus se replica en el hígado y el enfermo lo elimina en altas concentraciones por las heces. El período de mayor posibilidad de contagio se produce 2 semanas antes de la presentación de los síntomas y continúa una semana después de que éstos han comenzado. =(1, 2)

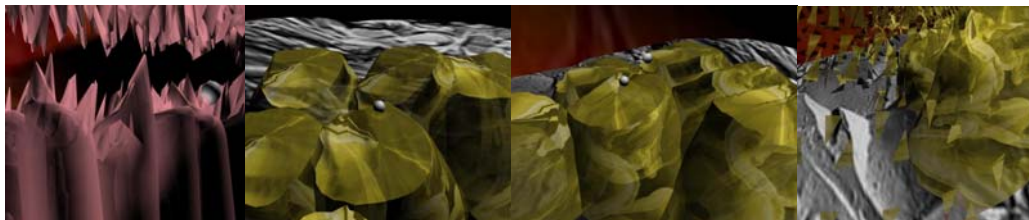


Fig. H-I.3. Representación del mecanismo patogénico del virus de la Hepatitis A.
Véase 👁 anim. H-I.3. =(AP)

4. Cuadro clínico

Hay un alto porcentaje de pacientes infectados que no desarrollan síntomas particularmente niños menores de 5 años. ^{=(1, 5)}

Los síntomas iniciales pueden ser leves y no específicos como cansancio, debilidad muscular, síntomas gastrointestinales como pérdida de apetito, diarrea y vomito, o síntomas parecidos a la gripe como dolor de cabeza, escalofríos y fiebre, sin embargo, los síntomas más llamativos de esta enfermedad son la ictericia, la cual se manifiesta durante 1 a 2 semanas y se caracteriza por el cambio que se produce en el color de los ojos y la piel hacia un tono amarillo, las hace pálidas y la coloración intensa de la orina, es acompañada de crecimiento del hígado. Terminada la fase ictericia, inicia un periodo de convalecencia que puede durar varias semanas o incluso hasta 6 meses. A diferencia de los adultos, en niños se presentan signos más atípicos y síntomas gastrointestinales como náusea, vomito, dolores abdominales y diarrea. ^{=(1, 5)}



Fig. H.I.4. Diferencia de un niño sano y un niño con ictericia.

5. Epidemiología

La epidemiología varía rápidamente en muchas partes del mundo. La exposición es inversamente proporcional a la posición socioeconómica y se aprecia una disminución de la prevalencia al mejorar la situación socioeconómica. De acuerdo con esta evidencia, se describen tres tipos de patrones. ^{=(1, 15)}

- **El primer patrón:** Se aprecia en los países en vías de desarrollo, sobre todo en los trópicos, donde el virus es hiperendémico. En estas zonas, la exposición se produce en edad temprana, la exposición infantil es casi universal y la inmunidad ya se ha adquirido a los 10 años. ^{=(1, 15)}

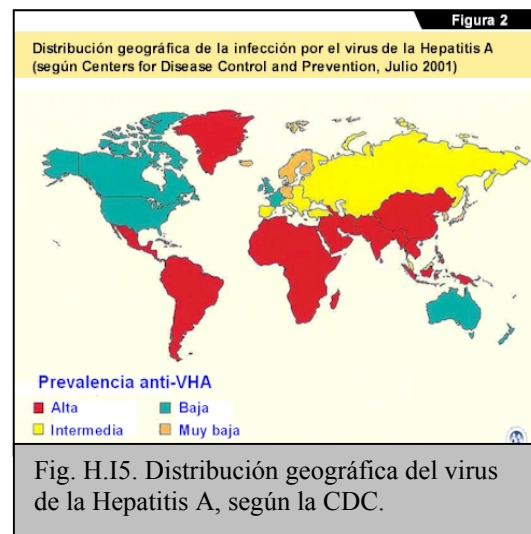


Fig. H.15. Distribución geográfica del virus de la Hepatitis A, según la CDC.

- **El segundo patrón:** Se aprecia en los países en los que han mejorado las condiciones higienicosanitarias. En estos países, hay un retraso en la edad de exposición y un descenso en el porcentaje total de la infección (alrededor de 20%). ^{=(1, 15)}

En estas zonas pueden existir picos de incidencia, e incluso en áreas urbanas grandes pueden enfermar un número importante de personas si se producen transgresiones sanitarias. ^{=(1, 15)}

- **El tercer patrón:** Se observa en países desarrollados con alto nivel higienicosanitario. En estos países la hepatitis A es rara (aproximadamente 80%) y existe una población susceptible a contraer la infección al viajar a países en vías de desarrollo. ^{=(1, 15)}



Las tasa de transmisión entre miembros de familia son del 45% en niños y hasta el 20% en adultos. Anualmente, cerca de 1.4 millones de personas en el mundo se infectan por el virus de hepatitis A. La tasa de mortalidad por hepatitis fulminante es inferior al 1.5%. ^{=(1, 15)}

6. Diagnóstico

El diagnóstico de la hepatitis aguda A se establece al detectar anticuerpos IgM frente al VHA, en un paciente con una clínica típica. ^{=(1, 5, 7)}

Los anticuerpos IgM anti-VHA establecen el diagnóstico con un 100% de sensibilidad y especificidad. El anticuerpo es positivo al inicio de los síntomas y persiste entre 4-6 meses. ^{=(1, 5, 7)}

Los anticuerpos IgG anti-VHA aparecen en la fase de convalecencia y persisten positivos durante décadas o durante toda la vida. ^{=(1, 5, 7)}

Pruebas Bioquímicas:

- Elevaciones de aminotransferasa
- Elevaciones de bilirrubina
- Incremento de la fosfatasa alcalina sérica y protombina ^{=(1, 5, 7)}

Pruebas serológicas:

- ELISA
- PCR
- RIA ^{=(1, 5, 7)}

Prueba histológica:

- Biopsia hepática ^{=(1, 5, 7)}

7. Profilaxis y tratamiento

Se basa en dos tipos de medidas, que incluyen la prevención de la exposición mediante medidas

higiénicas :

- Lavarse las manos cada vez que use el baño y antes de preparar o consumir alimentos.
- Consumir agua embotellada o hervida.
- Evite el consumo de alimentos crudos.
- Lavar frutas y verduras.
- Los utensilios personales y de mesa pertenecientes al enfermo, deben ser separados del resto y hervidos durante 15 min. ^{=(1, 15)}

La inmunización, tanto pasiva mediante la administración de gammaglobulina antes y después de la exposición, como vacunas anti hepatitis A, preparada con virus inactivados. ^{=(1, 15)}

Esta vacuna provoca en nuestro cuerpo la formación de anticuerpos o defensas especiales contra el virus de la hepatitis A. ^{=(1, 15)}

▪ Primera Dosis.

Después del primer año de edad. ^{=(1, 15)}

▪ Segunda Dosis.

1 mes después de la primera aplicación, con esto tiene 1 año de protección. ^{=(1, 15)}

▪ Tercera Dosis.

6-8 meses después de la segunda. Con la 3a. dosis tiene protección por 10 años. ^{=(1, 15)}



La aplicación de la vacuna se recomienda en todas las personas que tengan mayor riesgo de contagio como:

- Niños que asisten a guarderías.
- Maestros y empleados de guarderías y jardines de niños.
- Viajeros frecuentes.
- Personal militar.
- Médicos y enfermeras.
- Químicos y laboratoristas.
- Personas que preparan y venden alimentos.
- Personas que frecuentemente reciben transfusión de sangre.
- Personas que no practican sexo seguro.
- Personas drogadictas que se inyectan. ^(1, 15)



II. Virus de la Hepatitis B (VHB)

1. Antecedentes Históricos

En 1960 Blumberg, junto con la inmunóloga y viróloga Barbara Werner, el microscopista electrónico Manfred Bayer y el biólogo molecular Lawrence Loeb, describieron las pequeñas partículas aisladas de la sangre que había dado positivo para el HBsAg y las visualizaron con el microscopio electrónico. ^(1, 9, 10)

En 1971, el experto en enfermedades infecciosas Saul Krugman, de la Universidad de Nueva York, publicó un artículo sobre el descubrimiento accidental de que inyecciones de sangre contaminada con el virus de la hepatitis B que habían sido sometidas a temperaturas elevadas para matar los virus ofrecían cierta protección frente a la hepatitis B. ^(1, 9, 10)

Okochi y sus colegas descubrieron que los pacientes que habían recibido transfusiones y cuya sangre contenía anticuerpos para el HBsAg tenían menos probabilidades de desarrollar hepatitis post-transfusión que los pacientes que no tenían el anticuerpo. ^(1, 9, 10)

En 1971, Merck, desarrollo una vacuna de subunidades de hepatitis B hechas a partir de HBsAg purificados de la sangre. En 1980, Wolf Szmuness, del Centro de Sangre de Nueva York, y sus colegas de Merck demostraron que la vacuna proporcionaba una protección superior al 90% frente a la hepatitis B y no tenía efectos secundarios adversos. En 1981 la vacuna derivada del suero estuvo disponible para uso general. ^(1, 9, 10)

La vacuna contra la hepatitis B protege a las personas frente a todas las formas de transmisión. Como los recién nacidos y niños infectados con el virus de la hepatitis B tienen un riesgo muy elevado de convertirse en portadores durante toda su vida de la enfermedad, la vacunación universal de la población infantil contra la hepatitis B ha sido adoptada por más de 85 países. ^(1, 9, 10)




2. Descripción

=(1, 2, 6, 17, 19)

- Familia: Hepadnaviridae
- Género: Hepadnavirus
- 42 nm de diámetro
- Nucleocápside Icosahédrico
- Virus envuelto
- La envoltura tiene antígeno de superficie (HBsAg)


- ♦ Proteínas del manto:
 - Esferas de 22 nm
 - Tubos de 20 nm
- ♦ Virión:
- Partículas de 42 nm (partículas de Dane)
- Son observadas en el suero de pacientes infectados por el HBV
- ♦ HbsAg contiene 3 proteínas
 - S
 - Pre S1
 - Pre S2
- ♦ Determinantes HBsAg
 - a (común)
 - d
 - y



 Véase:
Anim. Ex-II.2

=(AP)



 Véase:
Anim. Ex-II.2 =(AP)

- Antígeno **core** (HBcAg: forma la nucleocápsula viral y que se detecta fundamentalmente en el núcleo del hepatocito.
- Antígeno **E** (HBeAg), cuya detección en sangre indica replicación viral e infectividad.



3. Patogénesis

El virus de la hepatitis B o VHB se contagia de una persona infectada a otras personas a través de la sangre y otros líquidos corporales como la saliva, lagrimas, semen, el virus puede entrar en nuestro organismo por contacto sexual, contacto con la boca o los ojos o contacto con una lesión en la piel, como una herida o rasguño. También puede diseminarse por contacto directo con una aguja no estéril contaminada con hepatitis B. Esto puede ocurrir al hacerse un tatuaje, colocarse aretes en las orejas o el cuerpo (piercing), al someterse a acupuntura o al usar drogas inyectables.

=(1, 2, 3)

Una mujer con hepatitis B puede contagiárselo a su bebé antes del nacimiento, durante el parto o por contacto estrecho durante el periodo neonatal y la primera infancia. Estos lactantes y niños tienen un alto riesgo de sufrir infección crónica. La hepatitis crónica se define como una anomalía en el funcionamiento del hígado que persiste durante 6 meses o más.

=(1, 2, 3)

El virus puede vivir sobre una superficie hasta por 30 días. Incluso puede adquirirse al compartir los utensilios para comer, el vaso, el cepillo de dientes o el rastrillo de afeitarse de alguien que está infectado.

=(1, 2, 3)

El virus se transmite fundamentalmente por tres vías: parenteral, venérea y vertical, siendo las dos últimas las de mayor relevancia.

=(1, 2, 3)

El virus debe alcanzar el hígado para que se produzca la infección, en la fase de replicación se identifica en el suero el antígeno E (AgHBe) y el ADN del VHB y se libera a la sangre. El virus de la hepatitis B provoca lesión hepática al activar el sistema de inmunidad celular, que reacciona contra los antígenos virales que se expresan en la superficie de los hepatocitos. La gravedad de la hepatitis aguda depende del vigor de la respuesta inmunitaria. Si ésta es muy exagerada, se produce una insuficiencia hepática fulminante que elimina el virus, pero que puede producir la muerte por fallo hepático. Si la respuesta inmunitaria es pobre, no se elimina al virus y se produce una hepatitis crónica.

=(1, 2, 3)

Tras la exposición parenteral, el virus se replica masivamente en el hígado y posiblemente en otras células. La replicación del virus no es citopática. Se desconoce cual es el verdadero objetivo contra el que se dirige la acción de la respuesta inmunitaria celular, pero existe una proteína hepática (proteína específica de hígado PEH) que provoca la reacción autoinmunitaria.

=(1, 2, 3)

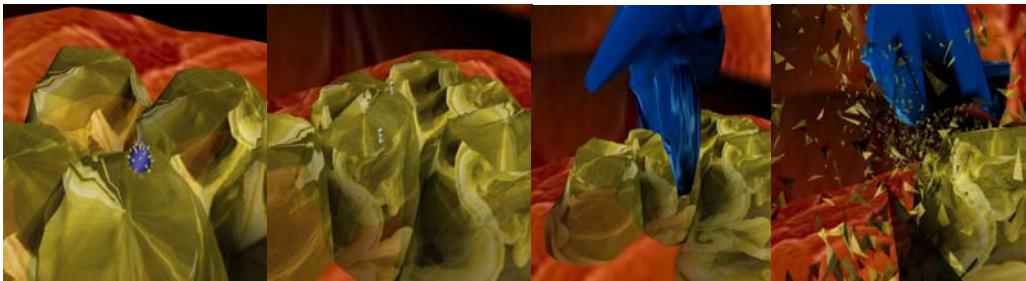



Fig. H-II.3. Representación del mecanismo patogénico del virus de la hepatitis B.

Véase  anim. H-II.3.

=(AP)



4. Cuadro clínico

=(1, 8, 10)

Esta infección es generalmente aguda y asintomática, pero puede persistir en forma crónica, por más de 6 meses, en el 10% de los adultos y en más del 80% de los recién nacidos infectados. La evolución aguda fulminante es poco frecuente, del orden de 0.1% y hoy constituye una de las principales indicaciones de trasplante hepático. =(1, 8, 10)

La infección persistente puede ser sintomática o subclínica. =(1, 8, 10)
Algunos pacientes con infección persistente presentan una replicación viral activa (hepatitis crónica activa), con progresión del daño hepático y pueden desarrollar cirrosis hepática, pudiendo evolucionar posteriormente hacia un hepatocarcinoma. =(1, 8, 10)



Fig. H-II.4.
Hepatocarcinoma.
=(10)

El VHB puede generar tres tipos de interacción con la célula hospedadora:

- Una interacción productiva con destrucción de la célula infectada por acción de la respuesta inmunitaria celular (linfocito T citotóxico), originándose así el daño hepático y la erradicación del virus (infección aguda). =(1, 8, 10)
- Una segunda interacción es la persistencia del virus en forma crónica sintomática o subclínica, de acuerdo al tipo de respuesta inmunitaria celular. =(1, 8, 10)
- Una tercera interacción es la transformación de la célula infectada con la inducción de un cáncer hepático primario. =(1, 8, 10)

5. Epidemiología

La distribución del virus de la hepatitis B es mundial, endémica, con pocas variaciones estacionales. Algunos grupos de personas tienen un alto riesgo: las que se inyectan drogas, las que tienen relaciones hetero u homosexuales con múltiples parejas, los pacientes y empleados de centros de hemodiálisis, personal de atención de la salud. =(1, 10, 16)

La hepatitis aguda por virus de la hepatitis B representa el 50% del total de las hepatitis aguda en los países desarrollados. =(1, 10, 16)

La prevalencia de portadores del virus de la hepatitis B varía el 0.1-2% en zonas de baja prevalencia (EE.UU., Canadá, Europa occidental, Australia y Nueva Zelanda), al 3-5% en zonas de prevalencia intermedia (Europa oriental, Japón, Asia central y Sudamérica), hasta el 10-20% en zonas de alta prevalencia (Sureste asiático, África subsahariana, China). =(1, 10, 16)

Aproximadamente el 70% de las hepatitis aguda B son subclínicas o anictéricas y el 30% son ictericas. =(1, 10, 16)

La hepatitis aguda fulminante ocurre aproximadamente en el 0.1-0.5% de los pacientes y puede llevar a la muerte en el 70% de los casos. En otros pacientes (1-3%), la hepatitis aguda por virus de la hepatitis B puede cursar como hepatitis recidivante. =(1, 10, 16)



Fig. H-II.5. Fuentes de contagio.
=(10)



El 90% de las hepatitis aguda B se curan y el 10% restante el AgHBs persiste positivo en sangre. ^{=(1, 10, 16)}

6. Diagnóstico

El diagnóstico se establece por aumento de transaminasas compatible con hepatitis aguda y un patrón serológico típico. ^{=(1, 7, 10)}

La infección aguda se acompaña de pruebas de infección sostenida representadas por el AgHBs, el AgHBe y el ADN del VHB y del anticuerpo IgM anti-HBc. ^{=(1, 7, 10)}

En la hepatitis aguda B la serología puede ser difícil de interpretar. La hepatitis aguda se desarrolla por la respuesta inmunológica contra las células infectadas. Dado que la respuesta inmunológica intenta erradicar el virus, la replicación viral puede haber cesado en el momento en que el paciente presente los síntomas de hepatitis; además, el paciente puede ser AgHBs positivo y AgHBe y ADN negativo. Esta situación, denominada 'período de ventana', ocurre en el 5-10% de los casos, y puede ser de difícil diagnóstico y se cree que el paciente presenta una infección pasada si no se determinan los niveles de anti-HBc IgM. Por ello, actualmente, se considera que el diagnóstico de hepatitis aguda B se establece con títulos elevados de anti-HBc IgM. ^{=(1, 7, 10)}

El AgHBs suele desaparecer a los 4 meses en el 80-90% de los casos; en ese momento, aparece el anticuerpo anti-HBs. Este anticuerpo ofrece inmunidad de por vida, aunque puede llegar a concentraciones imperceptibles con los años. La persistencia del AgHBs más de 6 meses es un indicador de hepatitis crónica. ^{=(1, 7, 10)}

Existen tres marcadores que se utilizan regularmente en el diagnóstico de la infección por este agente. La presencia de IgM anti-HBcAg es indicador de infección aguda o reciente, pues es positiva por alrededor de 6 meses. La detección de HBsAg indica infección aguda en pacientes recientemente infectados o portación crónica, en pacientes cuyo cuadro clínico tiene más de 6 meses de evolución. La presencia de Ac IgG anti-HBsAg es signo de una infección anterior con erradicación del agente o vacunación previa. En caso de infección crónica puede ser de utilidad detectar ADN en sangre mediante PCR, como forma de control de tratamiento antiviral. ^{=(1, 7, 10)}

Antígenos del virus de la hepatitis B.

- AgsHB: Localizado en la cubierta externa del virus, indicador precoz de la enfermedad, aparece 1 a 2 semanas antes del comienzo, permanece por 3 meses o por períodos indefinidos (portador crónico). ^{=(1, 7, 10)}
- Anti-sHB: Indica recuperación o inmunidad, aparece entre 1 a 4 meses, permanece indefinidamente en el 80% de los casos. ^{=(1, 7, 10)}
- AgcHB: No aparece en sangre pero sus anticuerpos son importantes, AcHB IgM señala infección precoz y AcHB IgG señala infección tardía. El Ac IgM puede coincidir con el Ags, estos no son indicadores ni de inmunidad ni de actividad. ^{=(1, 7, 10)}
- AgeHB: Aparición precoz conjuntamente con el Ags, corta vida (1-2 meses), su persistencia significa portador crónico o hepatitis crónica. La permanencia indica marcador de replicación activa. ^{=(1, 7, 10)}
- Anti-eHB: su determinación señala recuperación, aparece en 5-6 meses. ^{=(1, 7, 10)}



7. Profilaxis y tratamiento

No hay tratamiento para la infección aguda y el interferón alfa tiene una eficacia menor del 40% además del costo muy alto

como inconveniente. Si se detecta infección crónica se deberá vigilar continuamente al paciente por la posibilidad de desarrollar hepatocarcinoma. ^{=(1, 10, 14, 16)}

Las vacunas disponibles en México son obtenidas por ingeniería genética, utilizando tecnología de ADN recombinante, utilizando una levadura modificada genéticamente para sintetizar el antígeno de superficie (HBsAg). ^{=(1, 10, 14, 16)}

Se deben aplicar 3 dosis de vacuna (dosis pediátrica) con esquema recomendado de 0-1-6 meses (la tercera dosis puede completarse hasta un año después), esto genera protección en más del 95% de los niños. Si por diversas razones el esquema está incompleto y ha transcurrido más tiempo, sólo se recomienda completar las 3 dosis. Aunque hay disminución de anticuerpos séricos detectables 10 años después de aplicada la vacuna muy probablemente la memoria inmunológica permanezca intacta. Se recomienda una o más dosis de refuerzo años después. Los pacientes hemodializados o inmunocomprometidos, se observan sus niveles de anticuerpos protectores para valorar 1, 2 ó 3 dosis de refuerzo si éstos están bajos. ^{=(1, 10, 14, 16)}

La aplicación es intramuscular, en menores de 1 año 6 meses, en cara anterolateral de muslo y posteriormente en región deltoidea. No debe aplicarse en región glútea, ya que la inmunogenicidad disminuye por la posibilidad de que se aplique en tejido adiposo. ^{=(1, 10, 14, 16)}

Las reacciones secundarias son leves y ocasionales: 2-4% con fiebre y dolor en la inoculación de 1-2 días de duración. Ni el embarazo ni la lactancia contraindican la vacunación. Desde 1999 en nuestro país se aplica la vacuna en forma rutinaria en el esquema básico de inmunizaciones. En los recién nacidos prematuros se recomienda la aplicación al completar los 2 Kg de peso, por lo general antes de su egreso hospitalario. En edades posteriores, cuando realmente se incrementa la incidencia de la enfermedad es en los adolescentes, por lo que sería ideal aplicar la vacuna previamente (11-12 años) o durante la adolescencia. ^{=(1, 10, 14, 16)}

Existen otros grupos de riesgo en quienes es prioritario vacunar contra esta enfermedad:

- Niños o adultos que viven con una persona enferma de hepatitis B.
- Profesionales de la salud (médicos, enfermeras, químico laboratoristas, personal en riesgo de contacto con sangre o sus derivados).
- Personas homo o heterosexuales con más de una pareja en los últimos 6 meses.
- Personas que presenten cualquier enfermedad por transmisión sexual.
- Pacientes en hemodiálisis.

Si un paciente ha recibido múltiples transfusiones deberá, previo a la vacunación, realizarse pruebas serológicas para investigar contacto previo con el VHB.

- Presidarios.
- Drogadictos por vía intravenosa.
- Niños en guarderías.
- Viajeros que irán a zonas de alta o mediana endemicidad (principalmente zona Asia-Pacífico), preferencia deberán recibir 3 dosis 4-6 meses antes del viaje con un esquema "rápido" de inmunización: 0-1-2 meses y una cuarta aplicación al año de haber recibido la primera dosis. ^{=(1, 10, 14, 16)}



III. Virus de la Hepatitis C (VHC)

1. Antecedentes Históricos

Los científicos desarrollaron análisis de sangre para identificar la hepatitis B (1963) y la hepatitis A (1973), pero muchas de las muestras de sangre tomadas para detectar enfermedades producidas tras las transfusiones resultaron negativas tanto a la hepatitis A como a la hepatitis B. Dado que el modo de transmisión (transfusión de sangre) era el mismo, los científicos clasificaron los casos no identificados como hepatitis no-A/no-B. ^(1, 12, 18)

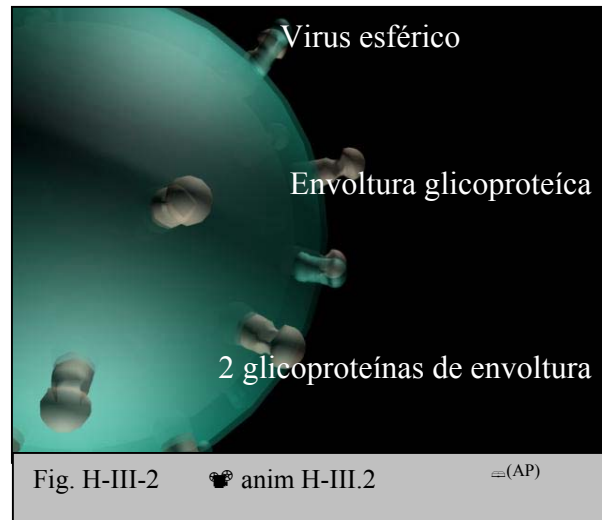
En 1975 se reconoció la existencia de un virus causante de hepatitis no-A no-B, transmitido a través de la sangre. Fue identificado en 1989, como el principal agente causante de las hepatitis postransfusionales no-A no-B. ^(1, 12, 18)

En 1990, los bancos de sangre comenzaron a analizar la sangre de los donantes para detectar la presencia del VHC, pero no fue hasta 1992 cuando se perfeccionó una prueba de sangre que eliminaba con eficacia el suministro de sangre destinado a transfusiones. En la actualidad, se cree que el 90-95% de los casos que entonces se clasificaron como no-A/no-B en realidad eran de hepatitis C, en la actualidad, el riesgo de contraer hepatitis C a través de una transfusión sanguínea es del 0.001% aproximadamente. ^(1, 12, 18)

2. Descripción

^(1, 2, 19)

- Familia: Flaviviridae
- Género: Hepacivirus
- Virus esférico
- 50 nm de diámetro
- Envoltura glicoproteica
- 2 glicoproteínas de envoltura
 - E1
 - E2
- 6 genotipos (1a, 1b), 2, 3, 4, 5, 6.





a Model structure of HCV

b Proteins encoded by the HCV genome

Hepatitis C virus (HCV): model structure and genome organisation
Expert Reviews in Molecular Medicine © 2003 Cambridge University Press

RNA de cadena sencilla (+)

• 10000 nucleótidos

6 proteínas no estructurales

- NS2
- NS3
- NS4A
- NS4B
- NS5A
- NS5B

Glucoproteínas de la envoltura

- E1 (contiene regiones hipervariables 1 y 2) exhiben una extremadamente elevada incidencia de mutaciones
- E2 (contiene un sitio de unión para CD81, una tetraspanina encontrada en la superficie de muchas células)
- p7 (pequeña proteína hidrofóbica)

3. Patogénesis

La patogénesis del VHC no se conoce con exactitud. La observación de las lesiones histológicas sugiere que se trata de un efecto citopático directo. Una de las características de los virus es que no se pueden replicar por sí mismos, necesitan estar dentro de una célula y utilizar parte de las estructuras de la misma para poder reproducirse. ^{=(1, 2)}

Se ha averiguado algunas cosas del proceso infeccioso. En primer lugar, que hay unas moléculas llamadas CD81, situadas en la superficie de las células humanas, que juegan un papel clave en la entrada del virus a las células del hígado, al unirse a unas proteínas producidas por el virus de la hepatitis C. Sin embargo, no puede excluirse la mediación inmunitaria a la lesión, dado que en la infección crónica se han apreciado una serie de alteraciones inmunológicas, como crioglobulinemia, vasculitis, glomerulonefritis, artritis, tiroiditis, así como varios autoanticuerpos. Se considera que esta reacción inmunitaria depende de la estimulación durante mucho tiempo del sistema inmunitario por parte del virus, que induciría una reacción de anticuerpos y la formación de inmunocomplejos. Por lo que el virus se replica en el hepatocito; sin embargo, su replicación también puede ocurrir en otras células como linfocitos T, linfocitos B y monocitos según lo atestigua la presencia de RNA viral específico de VHC en dichas células. ^{=(1, 2)}



Asimismo el RNA del VHC se identifica en lesiones cutáneas de personas con crioglobulinemia y vasculitis relacionada con VHC, en biopsias renales de pacientes con glomerulonefritis membranoproliferativa vinculada con VHC y en saliva, semen, lágrimas, orina y líquido de ascitis. El período de incubación después de la exposición suele ser de 6-10 semanas. Los anticuerpos contra el virus aparecen entre los 20-150 días. ^{=(1, 2)}

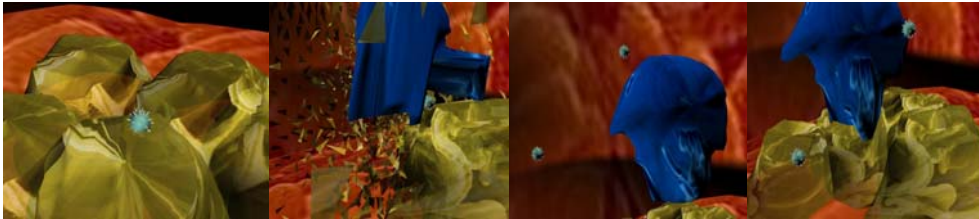


Fig. H-III.3. Representación del mecanismo patogénico del virus de la Hepatitis C. Véase anim. H-III.3. ^{=(AP)}

4. Cuadro clínico

La hepatitis C es raramente diagnosticada durante la fase aguda de la enfermedad, careciendo la mayoría de los pacientes de manifestaciones clínicas, incluso discretas. Cuando éstas se presentan, lo hacen entre 7 y 8 semanas, tras la exposición al VHC, y suelen consistir en ictericia, malestar y náuseas. Tras las fases iniciales de la enfermedad, entre el 74 y el 86% de los pacientes padecerán una viremia persistente, siendo usual la evolución a la cronicidad, en cuyas fases finales, el 15-20% de los pacientes alcanzarán un estado de cirrosis hepática. El tiempo transcurrido entre la infección y el desarrollo de cirrosis puede superar los 30 años. El tiempo de evolución de la enfermedad, o el que tardan en desarrollarse sus diversas fases varía de unos pacientes a otros, acelerándose su curso en presencia de diversos factores, como consumo de alcohol, coinfección con otros virus (VIH, VHB) y edad avanzada en el momento de la infección. ^{=(1, 5, 18)}

La evolución de la enfermedad puede ser esquematizada de la siguiente forma:

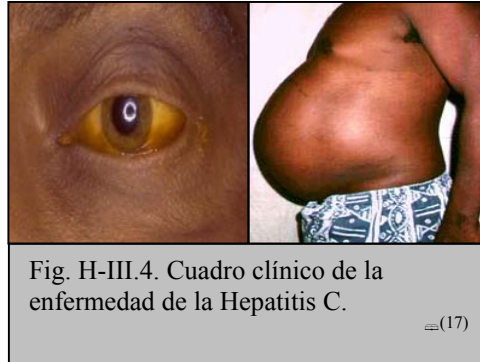
- **Hepatitis aguda.** El 85% de los pacientes siguen un curso asintomático. También un 85% evoluciona a la cronicidad. ^{=(1, 5, 18)}
- **Hepatitis crónica.** El 25% de los pacientes siguen una evolución benigna, con transaminasas normales; el 20% de los que llegan a la fase de enfermedad crónica desarrollan una cirrosis hepática en un plazo de 20 a 30 años y, de los que desarrollan una cirrosis, el 1%-4% por año sufren un carcinoma hepatocelular. La prevalencia de carcinoma entre los pacientes aquejados de hepatitis C crónica se estima en un 0.4 a 2.5%. ^{=(1, 5, 18)}

El VHC puede ocasionar manifestaciones extrahepáticas, principalmente asociadas con trastornos autoinmunes o con procesos linfoproliferativos. Entre ellas, destacan las siguientes: Glomerulonefritis membranoproliferativa, crioglobulinas, tiroiditis de Hashimoto, trombopenia idiopática, diabetes, ulceración corneal y cáncer oral. ^{=(1, 5, 18)}

Las manifestaciones extrahepáticas pueden resultar de mecanismos inmunológicos, así como de la invasión y replicación del virus en los tejidos y órganos afectados. ^{=(1, 5, 18)}



Las crioglobulinas son inmunocomplejos (generalmente complejos IgG-IgM) que precipitan con el frío, causando púrpura, artralgias, neuropatía, fenómeno de Raynaud y en los casos más severos glomerulonefritis membranoproliferativa. La infección por el VHC es responsable del 80 a 90% de los casos de crioglobulinemia mixta esencial. ^{=(1, 5, 18)}



5. Epidemiología

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) en el mundo es muy frecuente: se estima que existen entre 22 millones a 90 millones (0.5 a 2.0%) de individuos infectados. Se considera que la infección por el VHC es la principal causa de cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular. Estos datos reflejan sin duda alguna la importancia del VHC y estimulan a investigar su comportamiento en México. ^{=(1, 16, 18)}

La prevalencia de anticuerpos contra el VHC en donadores de sangre fue de 1.47, 0.74 y 0.61% y en la población obstétrica fue de 2%, por último, en pacientes postransfusión fue de 2%. Los factores de riesgo vinculados con la seroprevalencia fueron el antecedente de transfusión y la promiscuidad sexual. ^{=(1, 16, 18)}

En la actualidad existen alrededor de 1,200,000 personas infectadas en nuestro país. ^{=(1, 16, 18)}

La revisión de experiencias durante el Consenso Latinoamericano de Hepatitis Viral C (Acapulco, México, octubre de 2000) clasificó la frecuencia de riesgos en México de la siguiente manera:

Transfusiones (57%), ocupación (7%), hemodiálisis (5%), uso de drogas intravenosas (2%), sexo inseguro (2%), tatuajes (1%) y desconocidos (26%). El riesgo de infección por transfusión se estima en 0.01 a 0.001% por unidad transfundida y los concentrados de factores de coagulación prácticamente ya no se consideran fuentes de infección por VHC. El uso de drogas, que inició entre 1960 y 1970, es uno de los mayores contribuyentes a la prevalencia de infección por VHC. Ésta aumenta en proporción con la duración del abuso de drogas intravenosas. La incidencia anual de la infección en consumidores de drogas intravenosas varía entre 31 y 98%. Se estima que la probabilidad de presentar anticuerpos contra el VHC es de 50-60% a los seis meses de iniciar el uso y de 80% a los 12 meses. Género masculino, edad mayor, prostitución, conducta sexual de riesgo, parejas sexuales múltiples, agujas compartidas y antecedentes de reclusión en prisión son factores relacionados con un riesgo mayor en este grupo. ^{=(1, 16, 18)}

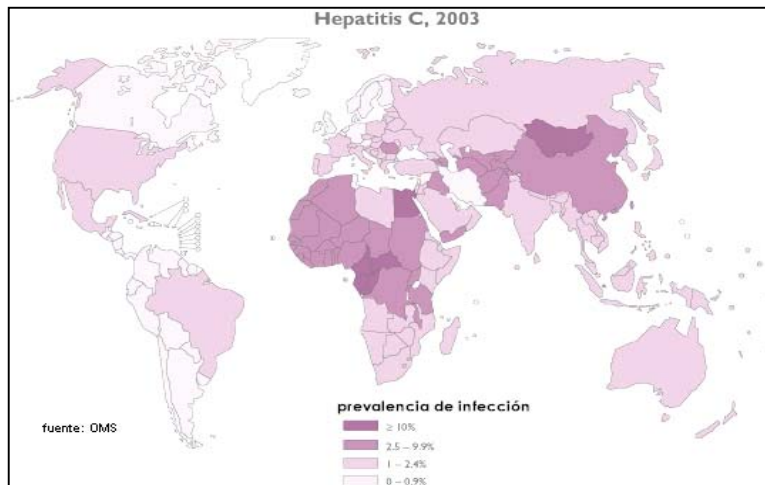


Fig. H-III.5. Distribución Mundial del virus de la Hepatitis C.

=(16, 18)

6. Diagnóstico

Las pruebas diagnósticas para demostrar la infección por VHC se dividen en pruebas serológicas, para la detección de anticuerpos, y pruebas moleculares, para detectar partículas virales. El tamizaje serológico para detectar la infección por el VHC se lleva a cabo con la prueba de ELISA, de la que ha habido tres generaciones consecutivas con el resultante progreso en la sensibilidad. La prueba de inmunoblot recombinante (RIBA) ha sido utilizada para confirmar los resultados positivos de la prueba de ELISA. El uso de RIBA se recomienda sólo en poblaciones de bancos de sangre. Las pruebas moleculares pueden detectar el RNA viral de forma cualitativa (viremia) o cuantitativa (carga viral) así como el genotipo del VHC. A través de la técnica de PCR se alcanza la máxima sensibilidad. Las pruebas cualitativas son más sensibles que las cuantitativas, ya que detectan cantidades muy pequeñas de RNA viral. =(1, 5, 7)

Técnicas serológicas:

▪ Enzimoimmunoensayos. Test de cribaje.

La detección de IgG específica contra el VHC mediante enzimoimmunoensayos (EIA) continúa siendo el método más práctico para el diagnóstico de la infección por este virus.

▪ Técnicas para la detección de antígeno core del VHC.

Existe un test EIA para la detección cualitativa de antígeno del *core* en suero que ha demostrado ser útil para acortar el período de ventana en el cribaje de donantes de sangre. Asimismo, se ha desarrollado un EIA fluorescente capaz de detectar y cuantificar antígeno del core del VHC en el suero de pacientes con infección crónica (anti-VHC positivos). =(1, 5, 7)



7. Profilaxis y tratamiento

En la actualidad existen varias posibilidades para tratar la hepatitis C. El tratamiento farmacológico más eficaz consiste en la combinación de un fármaco antiviral denominado rivabirina (que se toma por vía oral), con el interferón pégilado, un medicamento que se administra por vía subcutánea y que se administra una vez a la semana durante 48 semanas. El número de pacientes que responde al tratamiento es aproximadamente del 54%. ^{=(1, 16, 18)}

El principal problema del tratamiento es su mala tolerancia, muchos pacientes sufren un cuadro pseudogripal, es decir sienten como si tuvieran una gripe, con dolores musculares, fiebre, escalofríos entre otros síntomas, el día de la inyección de interferón. Para reducir estos síntomas, los pacientes tienen que tomar fármacos como el paracetamol. ^{=(1, 16, 18)}

La respuesta al tratamiento depende, en parte, de lo avanzada que esté la infección. Los pacientes que ya padecen cirrosis tienen menos posibilidades de responder, o su mejoría será menos espectacular que la de los pacientes que están en fases más precoces de la enfermedad. Sin embargo incluso los pacientes cirróticos responden al tratamiento, y el uso de estos medicamentos puede reducir el riesgo de desarrollar un cáncer en el futuro. ^{=(1, 16, 18)}

En los pacientes que desarrollan cirrosis o cáncer de hígado se puede tratar con trasplante hepático. El riesgo de infección del hígado trasplantado es alto pero los pacientes mejoran y el tiempo que tardan en desarrollar nuevas complicaciones es largo. ^{=(1, 16, 18)}

Además, los pacientes pueden recibir tratamiento para el control de sus síntomas: diuréticos si han retenido líquidos, vitaminas para evitar el sangrado, fármacos que bajan la presión para reducir el riesgo de sangrado de las varices esofágicas. ^{=(1, 16, 18)}



IV. Virus de la Hepatitis E (VHE)

1. Antecedentes Históricos

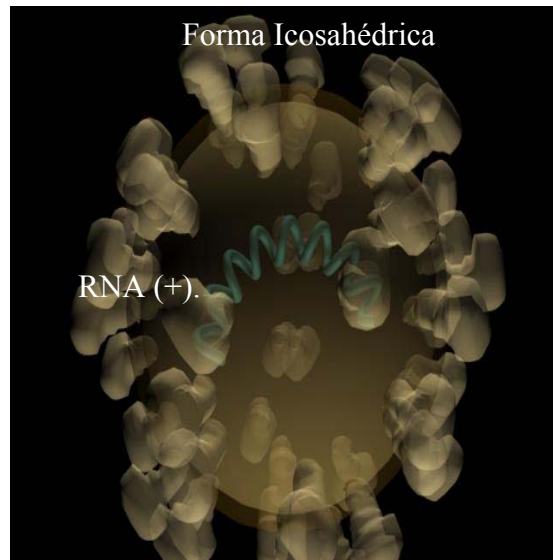
En un estudio retrospectivo realizado a principios de la década de 1990, los científicos pudieron identificar los componentes moleculares de este agente viral y se conoció como hepatitis E. Se eligió la letra "E" para ilustrar las características entéricas, endémicas y epidémicas comprendidas en la epidemiología de este virus. La letra "E" también tenía sentido alfabéticamente, porque ya habían sido identificados los virus de la hepatitis A, B, C y D como causante de la hepatitis en los seres humanos. ^(1, 13)

El virus de la hepatitis E (VHE) fue descrito recientemente, es una infección de origen hídrico, transmitida por vía enteral, que se presenta principalmente en adultos jóvenes y de mediana edad. Se han descrito epidemias en la India, Asia Central y del Sur, el Medio Oriente, África del Norte y Occidental y México. La fuente de infección, por lo general, es agua contaminada, por lo que las epidemias aparecen después de la época de lluvia. La infección esporádica parece ser infrecuente y se observa principalmente en viajeros. ^(1, 13)

2. Descripción

^(1, 2, 4, 19)

- Familia: Caliciviridae
- Forma icosaédrica
- 27 – 34 nm
- RNA (+)
- Tamaño 7.6 kd
- 3 marcos de lectura abiertos (ORF)




Véase:

Anim. H-IV.2

^(AP)



		
Marcos de lectura abierta ORF	Primer ORF	De 1693 codones, codifica proteínas no estructurales necesarias para la replicación viral
	Segundo ORF	De 660 codones, codifica proteínas estructurales
	Tercer ORF	De 123 codones codifica una proteína de función desconocida
	Antígeno virus E (HEV Ag):	Se detecta en hígado, bilis y materia fecal, desde el período de incubación y la fase sintomática; se localizan en el citoplasma de los hepatocitos durante la infección activa
	Anticuerpo contra el virus E (Anti HEV)	•se detecta en suero en etapas agudas; no es claro si persiste durante períodos prolongados, tampoco si confiere inmunidad porque es posible que se presenten reinfecciones

3. Patogénesis

Cuando penetra el virus a una célula, el material genético del virus se inserta en la célula infectada, la célula infectada produce virus de

"descendencia" (prole). ^{=(1, 2)}

La mayor parte de la multiplicación del virus de la hepatitis E ocurre en el hígado, y las partículas del virus están presentes en la bilis y las heces de la persona infectada desde el final de la incubación del virus hasta la primera semana de la enfermedad. El período de incubación del virus en seres humanos va de 3 a 9 semanas. ^{=(1, 2)}

El primer sitio de replicación del virus no ha sido identificado. En estudios experimentales, histopatológicamente se ha visto que se presentan cambios degenerativos en los hepatocitos, con la presencia del antígeno viral en el citoplasma de la célula hepática 10 días después de la infección, pudiendo persistir hasta por 21 días con un grado de respuesta inflamatoria mínimo; también puede presentarse necrosis focal aguda e infiltrado inflamatorio. ^{=(1, 2)}

Los cambios que se observan en el tejido hepático de los pacientes infectados incluyen la transformación de los conductos biliares con conservación de la estructura tubular, inflamación portal, degeneración y arredondamiento, hiperplasia de las células de Kupffer y degeneración del tejido celular que puede ser desde una degeneración celular hasta necrosis. Este proceso puede resolverse sin dejar secuelas crónicas. ^{=(1, 2)}


Un cultivo celular que ha mostrado ser permisivo para la replicación del VHE es el Frhk-4, el cual muestra el efecto citopático producido por el virus de 6 a 7 días después del pase número 25 de las células. ^{=(1, 2)}



En infecciones experimentales se han inoculado por vía intravenosa ratas Wistar, con suspensiones de materia fecal humana que contenían el virus de la hepatitis E. En las heces de las ratas se detectó por la técnica de PCR, el RNA del virus VHE al 7^o día en los animales inoculados y en el suero se detectó desde el 4^o al 35^o día. ^{=(1, 2)}



Fig. H-VI.3. Representación del mecanismo patogénico del virus de la Hepatitis E.

Véase  anim. H-VI.3.

=(AP)

4. Cuadro clínico

El período de incubación va de 15 a 60 días, en donde los pacientes que presentan síntomas muestran algunos típicos de la hepatitis aguda, como malestar general, náuseas, anorexia, fiebre, dolor abdominal superior, orina de color oscuro e ictericia, coloración amarilla de la piel y el blanco de los ojos. Con menos frecuencia hay diarrea, prurito, artralgias y urticaria. Sin embargo, la enfermedad también puede ser silenciosa, sin ningún síntoma, lo que es común en niños. ⁼⁽¹⁾

Un 0.5 a 3% de los casos se presentan como hepatitis aguda fulminante. Por razones no aclaradas, durante el embarazo (particularmente tercer trimestre) es más frecuente la hepatitis fulminante. En esta población la mortalidad puede llegar a ser del orden del 25%. ⁼⁽¹⁾

El VHE no se asocia con enfermedad hepática crónica o viremia persistente. Se ha reportado coagulación intravascular diseminada (CID) en asociación con esta enfermedad. ⁼⁽¹⁾



Fig. H-IV.4. Persona con Ictericia. ⁼⁽¹⁷⁾



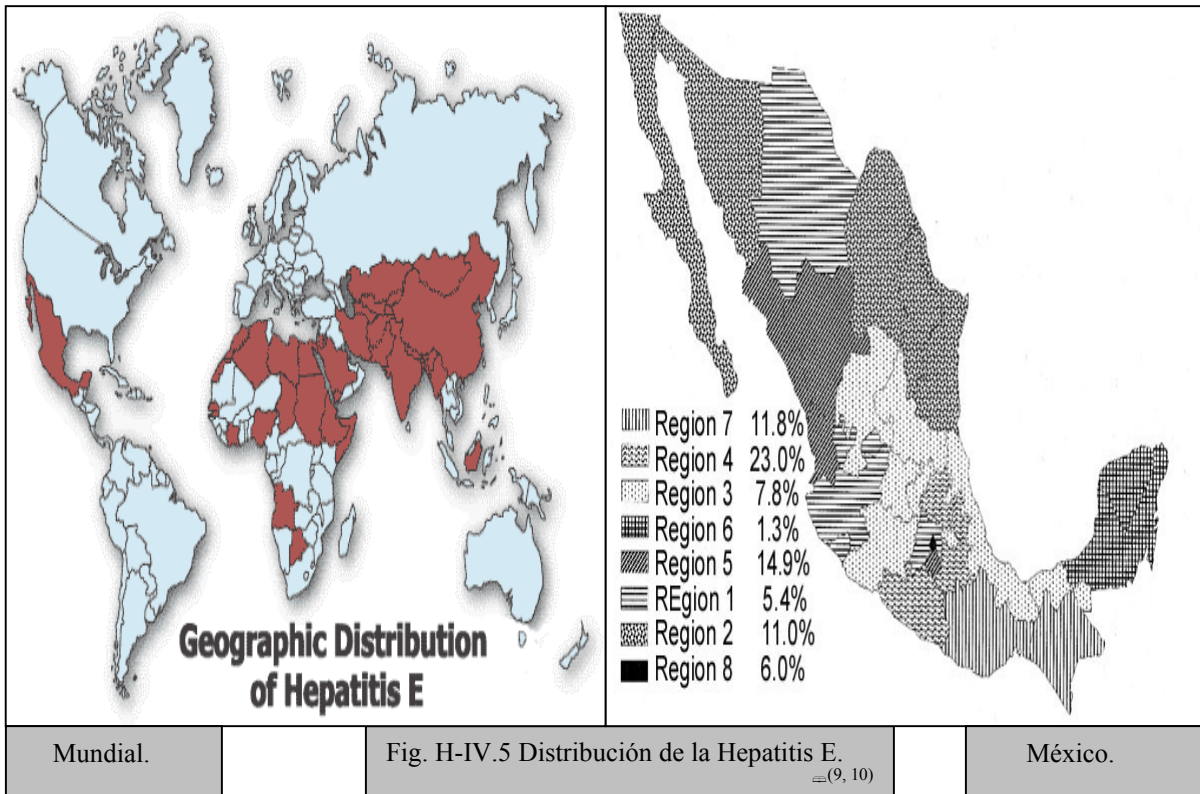
5. Epidemiología

Históricamente, los investigadores habían pensado que la infección por VHE generalizada se encontraba sólo en India, Asia central, regiones de África y en México. El VHE se transmite básicamente a través de alimentos y agua contaminados por heces de personas infectadas por VHE. Según la CDC, hay pocos indicios de transmisión por actividad sexual o de persona a persona o por estrecho contacto en el hogar, la tasa de prevalencia más alta es entre personas de 15 a 40 años de edad. ^{=(1, 15)} El mayor brote epidémico de hepatitis E registrado ocurrió en Xinjing, China en 1986-1988 con más de 119.000 casos documentados. En 1955, una epidemia de hepatitis E azotó Nueva Delhi, India, afectando 29.000 personas después que las aguas residuales no tratadas contaminaron el agua potable de la ciudad. ^{=(1, 15)}

En la India, un 70% de las infecciones por VHE ocurren en niños. Un estudio encontró que el 70% de las infecciones por VHE pediátricas fueron causadas por agua potable contaminada y el 30% por alimentos contaminados. ^{=(1, 15)}

Los investigadores indios reportaron unos cuantos casos de transmisión (vertical) de madre a hijo si la madre tuvo hepatitis E durante el tercer trimestre del embarazo. ^{=(1, 15)}

Los virus de la hepatitis E también fueron hallados en la leche materna, pero no se conocen casos documentados de transmisión del virus a lactantes, a través de la leche materna. ^{=(1, 15)}





6. Diagnóstico

El diagnóstico de la infección se realiza mediante la determinación de anticuerpos séricos (IgG e IgM), por medio de ELISA con antígenos del VHE recombinantes se han identificado 2 tipos de anticuerpos IgG e IgM (anti-VHE-IgM); (Anti-VHE-IgG). Es posible detectar antígeno de HEV y RNA HEV en suero y en hígado, pero estos exámenes no se realizan rutinariamente. Las alteraciones de laboratorio incluyen elevaciones de aminotransferasas (ALT y AST) y bilirrubina. ^{=(1, 7)}

La elevación de las enzimas, que ocurre cuando el hígado está irritado y las células hepáticas están dañadas o mueren, ocurrieron de 4 a 5 semanas después de la ingestión oral del virus y persisten de 20 a 90 días. Durante una infección aguda, también puede haber concentraciones elevadas de bilirrubina (pigmentos de la bilis) en la sangre y la orina, y un leve aumento en la fosfatasa alcalina, una enzima de las vías biliares. ^{=(1, 7)}

En el estudio, la eliminación del virus en las materias fecales humanas, ocurre unas 4 semanas después de la ingestión del virus y persiste unas 2 semanas. ^{=(1, 7)}

7. Profilaxis y tratamiento

No existe vacuna ni tratamiento específico. El tratamiento es de soporte. En casos de hepatitis fulminante, tanto los sistemas de soporte tipo MARS como el trasplante hepático pueden ser de utilidad. Hay bastantes avances actualmente en el desarrollo de una vacuna. Se encuentra en desarrollo una globulina hiperinmune. ^{=(1, 15)}

MARS (Molecular Adsorbent Recirculating System): Es un sistema de diálisis de albúminas más utilizado, producido por Teraklin AG. La sangre se bombea en un depósito que contiene fibras huecas. A medida que la sangre fluye a través de las fibras, las toxinas unidas a la albúmina de la sangre se desprenden y pasan a la albúmina introducida en una solución de diálisis. Al mismo tiempo, las moléculas tóxicas sueltas de menor tamaño pasan a través de los diminutos poros de la membrana. MARS contiene también carbón e intercambiadores de aniones, además de un paso de diálisis para eliminar las sustancias solubles en agua. ^{=(1, 15)}



Bibliografía y direcciones electrónicas.

Parte 7:

Virus causantes de infecciones en hígado.

1. PATRICK R. MURRAY **Microbiología médica** 4ª edición editorial Elsevier. Madrid 2002.
 2. RAÚL ROMERO CABELLO. **Microbiología y parasitología humana** 2ª edición editorial panamericana. Bogota. 2000.
 3. TINO F. SCHWARZ. **Imported virus infections.** Ed. Springer Wien New York. Australia 1996.
 4. LESLIE COLLIER. **Human virology. Oxford University Prest** 2ª edición. China 2000.
 5. L.R. HAAHEIM. **A practical guide to clinical virology** 2ª ed. John Wiley & Sons Ltd. 2002
 6. S.E. LURIA. **Virología general.** Ediciones omega S.A. España, 1987.
 7. LENNETTE EDWIN H. **Laboratory Diagnosis of viral infections,** (1999) Marcel Dekker Inc, USA.
 8. STEVEN SPECTER, **Clinical Virology Manual,** (2000), ASM Press, USA.
 9. <http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/hepatitis.htm>
 10. <http://www.cdc.gov/nip/manual/hepa/hepa.htm>
 11. <http://www.drscope.com/pac/infecto-1/c2/index.htm>
 12. http://www7.nationalacademies.org/sp/anishbeyonddiscovery/bio_007592-05.html#TopOfPage
 13. http://www7.nationalacademies.org/sp/anishbeyonddiscovery/bio_007592-06.html#TopOfPage
 14. http://www.msd.com.mx/msdmexico/patients/vacunas/hepatitis_b.html
 15. <http://www.elmundo.es/elmundosalud/especiales/2003/12/hepatitis/index.html>
 16. <http://www.elmundo.es/elmundosalud/especiales/2003/12/hepatitis/>
 17. <http://images.google.com.mx/imgres?imgurl=http://www.medivisionfilms.com/catalog/images/products/44.jpg&imgrefurl=http://www.medivisionfilms.com/&h=158&w=198&sz=42&hl=es&start=108&tbid=Irf7q910sW62BM:&tbnh=83&tbnw=104&prev=/images%3Fq%3Dhepb%26start%3D100%26ndsp%3D20%26svnum%3D10%26hl%3Des%26lr%3D%26sa%3DN>
 18. http://www.elmundo.es/elmundosalud/documentos/2003/12/hepatitis_c.html
 19. http://www.scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_pdf&pid=S1138-123X2003000300006&lng=es&nrm=iso&tlng
- AP. Aitoria propia.
Kena Rodríguez Martín
Fernando Núñez Marrufo.



Parte 8:

Virus causantes de infecciones emergentes.



Temas:

- I. Virus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS).
- II. Virus del Ébola.
- III. Virus del Hanta.
- IV. Virus de la Fiebre del Nilo (West Nile Fever, WNV).
- V. Virus de la Fiebre Aftosa.

Bibliografía y direcciones electrónicas.



I. Virus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS)

1. Antecedentes Históricos

El síndrome respiratorio agudo severo (comunmente abreviado SRAS o SARS del inglés *Severe Acute Respiratory Syndrome*), fue nombrada como SARS por primera vez el 12 de Marzo 2003. Es una neumonía atípica que apareció por primera vez en Noviembre de 2002 en la provincia de Guangdong, China. Se propagó a las vecinas ciudades de Hong Kong y Vietnam a finales de febrero de 2003, y luego a otros países a través de viajes por medios aéreos o terrestres de personas infectadas. ^{=(1, 8, 11)}

El 19 de abril de 2003, el investigador de Harvard Henry Niman actualizó la tasa de mortalidad a un 18.2% para Canadá y Hong Kong. ^{=(1, 8, 11)}

China no informó del brote a la Organización Mundial de Salud (OMS) hasta febrero del 2003 y restringió la cobertura periodística de la epidemia para preservar su imagen y la confianza pública. Esta falta de franqueza hizo que se culpara a China del retraso en el esfuerzo internacional para controlar la epidemia. Finalmente, sólo a principios de abril del 2003 China pidió disculpas públicas por su tardanza inicial en tomar medidas contra la epidemia del SARS. ^{=(1, 8, 11)}

En los primeros días de abril de 2003, el SARS comenzó a recibir una mayor atención en los medios oficiales. Sin embargo, también a principios de abril las acusaciones emergieron respecto de los casos no registrados en los hospitales militares de Beijing (Pekín). Después de una intensa presión, los funcionarios chinos permitieron que funcionarios internacionales investigaran la situación. ^{=(1, 8, 11)}

A finales de abril, importantes revelaciones emergieron a la luz pública, cuando el gobierno chino admitió haber reportado un menor número de casos que el efectivamente existente, debido a los problemas inherentes al sistema de salud. Dos importantes funcionarios chinos fueron destituidos y los sistemas se están adaptando para mejorar la divulgación y control en la crisis del SARS. Desde entonces, China ha tomado un papel mucho más activo y transparente en el combate de la epidemia del SARS. ^{=(1, 8, 11)}

El agente etiológico de esta enfermedad fue identificado el 16 de abril del 2003, tan sólo 30 días después de que la comunidad internacional reconoció que la primera gran epidemia del siglo XXI había comenzado. ^{=(1, 8, 11)}

Fue hasta febrero del 2003 que este brote infeccioso llamó la atención a nivel mundial cuando el Dr. Carlo Urbani, de 46 años de edad y nacionalidad italiana, presentó síntomas respiratorios graves mientras se encontraba hospedado en un hotel de Hong Kong realizando investigaciones de la OMS acerca del nuevo brote de "neumonía atípica". Durante su estancia 12 individuos más se contagiaron presentando el mismo cuadro clínico, incluyendo 7 huéspedes del mismo piso. ^{=(1, 8, 11)}



Es así como se inicia la epidemia con extensión a Vietnam, Singapur, Canadá, Irlanda y Estados Unidos lo que originó una alerta epidemiológica a nivel mundial. ^{=(1, 8, 11)}

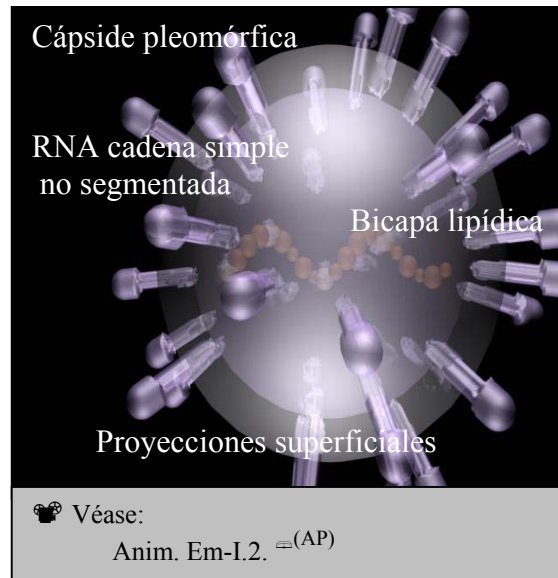
El Dr. Urbani fue el primer médico en reportar y tratar casos de SARS y desafortunadamente durante sus investigaciones adquirió la enfermedad y falleció el 29 de marzo del 2003 en Tailandia. ^{=(1, 8, 11)}

El 17 de marzo del 2003 la Organización Mundial de la Salud (OMS) emite una alerta global sobre casos misteriosos de neumonía después de que Singapur y Canadá reportaron casos de esta enfermedad. La alerta de salud fue enfocada a viajeros internacionales, personal de salud y autoridades sanitarias, sugiriendo la observación por un periodo de al menos 10 días ante posible desarrollo de síntomas respiratorios de SARS. ^{=(1, 8, 11)}

2. Descripción

^{=(1, 2, 8, 11)}

- El virus del SARS corresponde a un nuevo tipo de coronavirus.
- Familia: Coronaviridae
- Género: Coronavirus.
- Cápside pleomórfica
- 80–160 nm de diámetro.
- Bicapa lipídica.
- Proyecciones superficiales (Corona solar).
 - Longitud 20 nm
 - Altura 5 – 11 nm
- Serotipos conocidos
 - 299E
 - OC43
- RNA cadena simple no segmentada (+)
 - E2 glucoproteína peplomérica
 - H1 glucoproteína proteica
 - N núcleo proteína
 - E1 glucoproteína de matriz
 - L polimerasa (cel infectada)





3. Patogénesis

El mecanismo de transmisión del agente de la enfermedad no está muy clara todavía. La mayoría de los casos han ocurrido en profesionales de la salud y en los familiares que tuvieron contacto con los pacientes, fortaleciendo la hipótesis de transmisión directa, se sospecha que se propaga por inhalación de pequeñas gotas expelidas por una persona infectada cuando tose o estornuda, o posiblemente a través del contacto con secreciones en objetos, pero también la infección puede diseminarse por vial fecal oral. Las autoridades sanitarias también están investigando la posibilidad que puede ser aerotransportada, lo que aumentaría el potencial de contagio de la enfermedad.

Se ha descrito que su periodo de incubación es de 2 a 5 días, y por lo general los síntomas desaparecen a la semana. Las vías respiratorias inferiores rara vez son afectadas, aunque ocasionalmente se ha observado neumonía en el recién nacido, adulto mayor, pacientes inmunodeprimidos y en reclutas. ^(1, 8, 9, 12)

Este virus es estable en orina a temperatura ambiente por 24 a 48 horas, en las heces fecales por un espacio de 1-4 días a pH básicos en pacientes con diarrea, en saliva a temperatura ambiente por cinco días pero se inactiva en 5 minutos con acetona, formaldehído y paraformaldehído al 10%, etanol al 75%, fenol al 2% y desinfectantes comerciales como el chlorax al 10%. ^(1, 8, 9, 12)

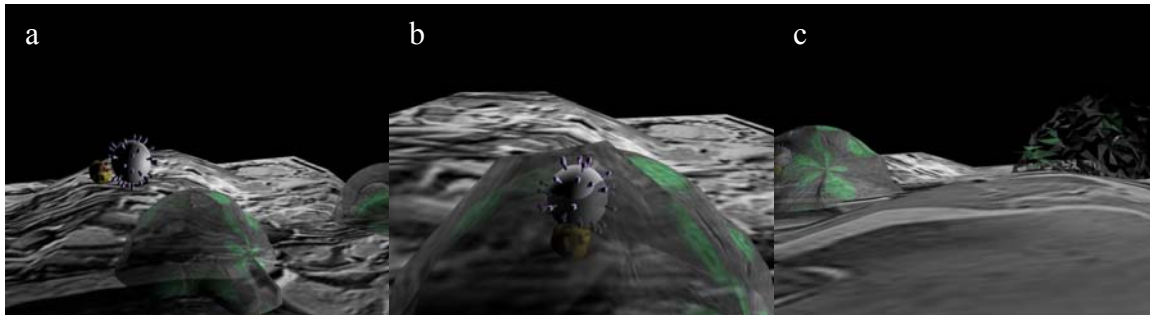


Fig. Em-I.3. Representación del mecanismo patogénico del virus del SARS.
Véase anim. Em-I.3.

=(AP)

4. Cuadro clínico

Al principio, los síntomas son similares a los de la gripe (influenza). Se destacan: fiebre alta ($>38^{\circ}\text{C}$), tos seca y disnea progresiva; demostrándose en los Rx de Tórax una Neumonía Atípica llevando al paciente a un Distress Respiratorio y la muerte. Se pueden presentar síntomas asociados como mialgia, coriza, cefalea, malestar, confusión mental, anorexia, debilidad, exantema, rash cutáneo y diarrea. Después de 3 o 4 días del inicio de los síntomas, es común que aparezca infiltrado intersticial bilateral en radiografía de tórax. Fig. Em.I.4. ^(1, 8, 11, 12)

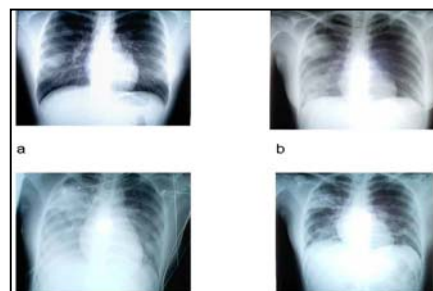


Fig. Em.I.4 Infiltrado intersticial bilateral en radiografía de tórax provocados por el virus del SARS.



En 10 a 20% de los casos, el cuadro puede evolucionar para insuficiencia respiratoria aguda, donde la letalidad tiende a ser elevada, principalmente en los pacientes mayores de 40 años con enfermedades de base (diabéticos, asmáticos, inmunosuprimidos, etc.). ^{=(1, 8, 12)}

5. Epidemiología

El 12 de Marzo de 2003, la Organización Mundial de la Salud (OMS) anunció una alerta mundial, seguida por una alerta sanitaria del Centro para el Control y la Prevención de las Enfermedades (CDC), con base en Atlanta (Estados Unidos). El 15 de Abril de 2003 la OMS reconoció 3,235 casos divulgados y 154 fallecidos. La OMS anunció que hasta esa fecha la transmisión local del SARS había ocurrido en Toronto, Singapur, Hanoi, Taiwán, y las regiones Chinas de Guangdong, Hong Kong, y Shanxi.

La CDC, anunciaron a principios de abril su convicción de que un extraño tipo de Coronavirus, posiblemente un tipo nunca antes visto en humanos, es el agente infeccioso responsable de la propagación del SARS.

La enfermedad ha tenido una tasa promedio de mortalidad global cercana a un 13%.

La tasa de mortalidad varió en cada país, lo que puede ser parcialmente explicado por las diferencias en los informes. Debe tenerse en cuenta que esta tasa no toma en cuenta las posibles muertes futuras que resulten de la enfermedad o de los casos no reportados de SARS por no mostrar los síntomas conocidos. ^{=(1, 4, 8, 11)}

Los Coronavirus son cosmopolitas, siendo más frecuentes en invierno y primavera. Pueden llegar a constituir el 35% del total de las infecciones respiratorias altas en épocas de frío, la reinfección es común y puede ocurrir a cualquier edad. ^{=(1, 4, 8, 11)}

La mortalidad de este virus emergente fluctúa con la edad de acuerdo con los criterios emitidos recientemente por la OMS, así se ha observado una mortalidad de 1% en los niños de 1 a 14 años de edad, 6% en las edades comprendidas entre 15 a 44 años, 15% en las edades de 45 a 64 y 50% en los pacientes de 65 años ó más. ^{=(1, 4, 8, 11)}

Hasta mayo del 2003 se reportó el SARS en 28 países con 5,050 casos y 217 muertes.

Acciones de Vigilancia Epidemiológica.

Definición de caso sospechoso realizados por la OMS:

1.- Persona de cualquier edad que presente, después del 01 de noviembre de 2002, historia de:

- ♦ fiebre alta (> 38°C).
- ♦ tos seca.

una o más de las siguientes exposiciones durante los 10 días anteriores al inicio de los síntomas:

- ♦ contacto próximo con un caso sospechoso o probable de SARS.
- ♦ historial de viaje hacia las áreas consideradas de riesgo (*afectadas).
- ♦ residir en áreas *afectadas.

2.- Cualquier persona con enfermedad respiratoria no identificada, que haya fallecido después del 1º de noviembre de 2002, cuya autopsia no haya sido realizada.

Una o más de las siguientes exposiciones durante los 10 días anteriores al inicio de los síntomas:

- ♦ contacto próximo con un caso sospechoso o probable de SARS.
- ♦ historial de viaje para áreas consideradas de riesgo (*afectadas).
- ♦ residir en áreas *afectadas. ^{=(1, 4, 8, 11)}



*Actualmente, las áreas consideradas así con casos autóctonos son: Toronto (Canadá), Singapur (Singapur), Provincia de Guangdong, Hong Kong, Formosa, Beijing, Shanxi (China) y Hanoi (Vietnam).

6. Diagnóstico

Escuchar el pecho con un estetoscopio puede revelar sonidos pulmonares anormales. En la mayoría de las personas que padecen SARS, los cambios progresivos en una radiografía de tórax o los cambios en una TC de tórax demuestran la presencia de neumonía o del síndrome de dificultad respiratoria. ^{=(1, 6, 8, 10, 11)}

Cuando se inició el brote, se le prestó mucha atención al desarrollo de una prueba rápida y sensible para el SARS.

Los exámenes generales utilizados en el diagnóstico del SARS podrían incluir:

- ♦ Una radiografía o una TC de tórax.
- ♦ Un conteo sanguíneo completo (CSC).
- ♦ Conteo de glóbulos blancos: puede ser bajo.
- ♦ Conteo de linfocitos: puede ser bajo.
- ♦ Conteo de plaquetas: puede ser bajo.
- ♦ Serología: en dos muestras pareadas (fase aguda y convaleciente).
- ♦ Pruebas de coagulación sanguínea.
- ♦ Químicas sanguíneas.
- ♦ Los niveles de LDH con frecuencia están elevados.
- ♦ Los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) y creatina fosfoquinasa (CPK) algunas veces están elevados.
- ♦ Los niveles de sodio y potasio algunas veces están bajos.
- ♦ Aislamiento viral: secreciones de la nasofaringe.

Cuando se inició el brote, se le prestó mucha atención al desarrollo de una prueba sensible y rápida para el SARS. Las pruebas específicas para el virus del SARS son, entre otras: la prueba PCR para el virus del SARS, exámenes de anticuerpos para el SARS (como ELISA o IFA) y el aislamiento directo del virus del SARS. Sin embargo, todas las pruebas actuales tienen algunas limitaciones. ^{=(1, 6, 8, 10, 11)}

Todas las muestras clínicas deberán ser tomadas dentro de los 5 días del inicio de los síntomas. ^{=(1, 6, 8, 10, 11)}



7. Profilaxis y tratamiento

La OMS recomiendan que para todo contacto con un paciente sospechoso de SARS es fundamental el lavado estricto de manos con agua y jabón o, alternativamente, con soluciones de alcohol. Si la persona con sospecha de tener el SARS es ingresada al hospital, el personal encargado de epidemiología hospitalaria deberá ser notificado inmediatamente. Las muestras biológicas deberán ser enviadas debidamente identificadas como CASO SOSPECHOSO DE SARS.

No existe un tratamiento específico para el SARS, se han empleado: ribavirina, esteroides y antibióticos, con respuestas variables por lo que el tratamiento actual es básicamente de soporte. ^{=(1, 8, 11, 12)}

Debido al origen infeccioso de la enfermedad y a que el SARS es un diagnóstico de exclusión un aspecto importante del tratamiento es el empleo de antimicrobianos de amplio espectro sin modificaciones en las indicaciones para pacientes con neumonía. Los antimicrobianos no tienen actividad directa contra el SARS sin embargo es posible la presencia de sobreinfecciones, particularmente en los pacientes que requieren apoyo de ventilación asistida. ^{=(1, 8, 11, 12)}

La ribavirina es un antiviral análogo de nucleósido purínico de amplio espectro con actividad contra diferentes RNA viral y su empleo actual es en casos de hepatitis C asociado con interferón. ^{=(1, 8, 11, 12)}

La susceptibilidad del SARS a este agente antiviral de acuerdo a los Centros de Microbiología Canadiense y el Instituto de la Fuerza Armada para Investigaciones en Enfermedades Infecciosas en Estados Unidos de Norteamérica no ha sido demostrada.

En un estudio retrospectivo en la ciudad canadiense de Toronto, el tratamiento con ribavirina no disminuyó los ingresos a la Unidad de Cuidados Intensivos, empleo de ventilación asistida o la mortalidad asociada a SARS. ^{=(1, 8, 11, 12)}

Debido a los hallazgos histológicos en las biopsias pulmonares y necropsias de pacientes con SARS los esteroides pueden ser una alternativa terapéutica atractiva.

El esquema de tratamiento sugerido por diferentes autores es el siguiente:

1. Ribavirina 8 mg/kg de peso cada 8 horas VO ó 1.2 g cada 8 h.
2. Hidrocortisona 4 mg/kg de peso cada 8 horas o metilprednisolona 240 a 320 mg/día, por 9 días o ribavirina 1.2 g tres veces al día y prednisolona 2 mg/kg/día. En aquellos pacientes con fiebre persistente y empeoramiento de los infiltrados pulmonares se les administró ribavirina 400 mg cada 8 h. y dos o tres dosis en pulso de metilprednisolona de 500 mg. ^{=(1, 8, 11, 12)}
3. Una dosis de impregnación de 2 g de ribavirina seguida de 1 g cada 6 h. por 4 días y a continuación 500 mg cada 8 h. por otros seis días. ^{=(1, 8, 11, 12)}

El sistema de salud de Canadá y la CDC no han aceptado el empleo de ribavirina puesto que no se ha demostrado el beneficio de este antiviral y los efectos secundarios (teratógeno y anemia hemolítica severa) pueden ser graves, por lo que sólo es empleado una vez que se ha valorado la relación riesgo-beneficio para cada paciente. ^{=(1, 8, 11, 12)}



II. Virus del Ébola

1. Antecedentes Históricos

El virus del ébola causa un síndrome viral agudo conocido como fiebre hemorrágica por ébola, llamado así por un río localizado en el noreste de Zaire (ahora Congo) donde fue descubierto por primera vez en 1976. Se relaciona morfológicamente con el virus Marburg, reconocido en 1967, pero es antigénicamente distinto. ⁼⁽¹⁾

En 1967 hubo una epidemia en Europa producida por un virus que fue introducido en 3 ciudades, Marburg, Frankfurt y Belgrado a través de los llamados monos verdes africanos; 7 de 25 enfermos fallecieron. Un paciente (de los casos no fatales) enfermó al tener relaciones sexuales con un paciente, en el cual se localizó el virus en el semen.

Actualmente estos virus se clasifican como Filovirus, por tratarse de virus de aspecto filamentosos. ⁼⁽¹⁾

La fiebre hemorrágica por ébola (FHE) es una enfermedad severa, con o sin síntomas hemorrágicos, caracterizada por la transmisión persona a persona a través del contacto cercano con pacientes, cadáveres o fluidos corporales infectados. El potencial para provocar brotes nosocomiales en los centros de salud con estándares de higiene pobres constituye un problema de salud pública. ⁼⁽¹⁾

Algunas personas se preguntan por qué este virus no se esparce en otros lugares de África o del mundo cada vez que surge un brote; la razón es que, además de las medidas de control tomadas por los organismos Nacionales e Internacionales de Salud, el ébola mata muy rápido y no hay tiempo de que se extienda demasiado. ⁼⁽¹⁾

2. Descripción

^{=(1, 2, 3)}

- Familia: Filovirus.
- Pleomórficos.
- Estructuras alargadas a veces en forma de "U" o de "B"
- 970 nm de longitud.
- 80 nm de diámetro.
- Nucleocápside helicoidal de 50 nm rodeada de una lipoproteína derivada de la célula hospedadora.

Estructura alargada
(forma de U o de B)



Nucleocápside
Helicoidal

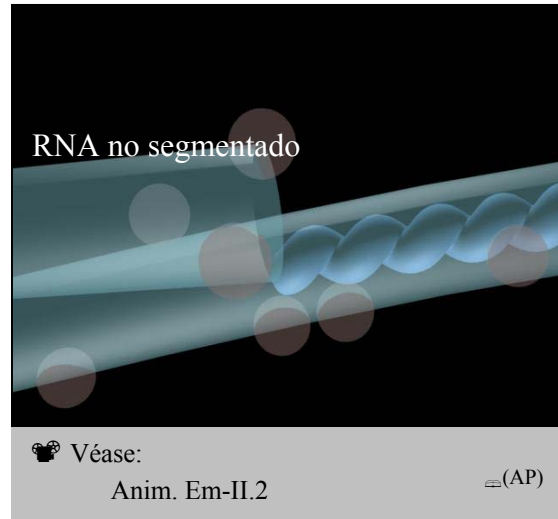
Véase:

Anim. Em-II.2

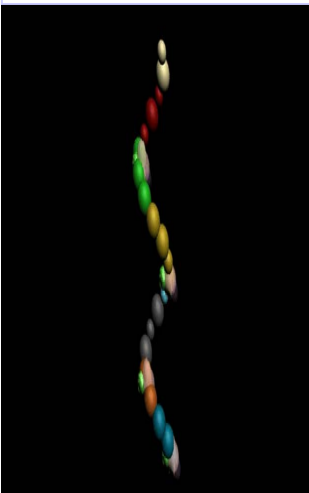
^{=(AP)}



- Aún no se han identificado proteínas estructurales.
- Patrones de movilidad electroforética característica.
- Existen tres subtipos
 - Sudán
 - Zaire
 - Reston



- Material genético: RNA monocatenario (-) 4.2×10^6 Da
- Codifica para 7 proteínas.



- Complejo ribonucleoproteico viral
- Nucleoproteína (96-104 kD)
 - Polimerasa (180 kD)
 - Dos proteínas estructurales 30 y 35

- Glicoproteína simple, insertada en la envoltura:
- Se asume que permite la entrada a la célula
 - Causante de los síntomas hemorrágicos

- Dos proteínas estructurales asociadas a membrana
- 40
 - 24

Véase:
Anim. Em-II.2a (AP)

3. Patogénesis

Se desconoce el mecanismo de entrada del virus a la célula hospedadora, pero se piensa que la glicoproteína transmembrana del virión media el proceso de adsorción y penetración. El proceso es quizás similar al de los rhabdovirus y paramixovirus. El citoplasma de las células infectadas contiene cuerpos de inclusión prominentes, que no son más que las nucleocápsides virales. Conforme la infección avanza, se tornan más grandes y estructurados.

Este virus causa una fiebre hemorrágica severa en humanos y primates de laboratorio. La extensa hemorragia que se produce en los pacientes afectados provoca edema y shock hipovolémico.



El virus Ébola Reston parece ser apatogénico para los humanos, mientras que los virus Ébola Zaire y Sudán presentan altos índices de mortalidad. Hay relación entre el modo de transmisión y la gravedad de la enfermedad.

Las lesiones importantes incluyen necrosis focal en muchos órganos, en particular en el hígado, donde se presentan los cuerpos de Councilman y en los órganos linfoides que tienen necrosis folicular sobresaliente. Las células inflamatorias son mínimas.

Los modelos de mono muestran infección viral del endotelio, macrófagos y células parenquimatosas. Se producen lesiones importantes de las células endoteliales, en particular en la infección por virus Ebola subtipo Zaire.

También hay infección de los macrófagos, se sospecha que puede conducir a la liberación de mediadores que imitan en forma secundaria el síndrome del shock séptico y pueden desempeñar un papel en el daño adicional del endotelio. La coagulación intravascular diseminada es importante en algunas situaciones, pero no siempre es el mecanismo dominante de daño vascular.

En estadios tardíos, ocurre hemorragia en el tracto gastrointestinal, espacios pleural, pericardico y peritoneal, también dentro de los túbulos renales con depósito de fibrina. Las anomalías en las pruebas de la coagulación incluyen extensión del TPT y del TTPA, que sugieren coagulación intravascular diseminada como evento terminal. También es usual la leucopenia asociada a bacteremia secundaria. Los macrófagos y los fibroblastos parecen ser los sitios primarios de replicación del virus; con menos frecuencia abarca células endoteliales vasculares, hepatocitos, células adrenocorticales, células del epitelio tubular renal.

La salida de las partículas virales completas toma lugar en sitios de la membrana celular alterados por la inserción de las glicoproteínas virales con alineamiento de las proteínas virales asociadas a la membrana y de las nucleocápsides preformadas.

Recientemente se ha descubierto que esta proteína glicosilada es al parecer la causante de los síntomas hemorrágicos. Los estudios muestran que se adhiere al endotelio que recubre los vasos sanguíneos y origina su destrucción, por lo tanto se tienen hemorragias. Todo esto acarrea la esperanza de que esta proteína glicosilada pueda servir para elaborar una vacuna en el futuro, ya que al modificar la estructura de la misma no se presentan los terribles sangrados característicos de esta enfermedad. ⁽¹⁾

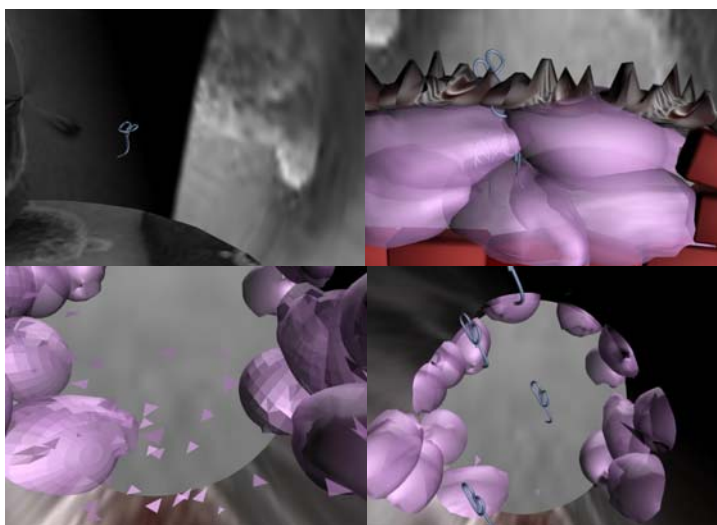


Fig. Em-II.3. Representación del mecanismo patológico del virus del Ébola.
Véase anim. Em-II.3. ^(AP)



4. Cuadro clínico

Entender el cuadro clínico de la enfermedad es importante para la detección temprana y el tratamiento de los casos sospechosos.

Las características clínicas de la Fiebre

Hemorrágica por ébola (FHE) pueden variar de acuerdo al subtipo de virus ébola involucrado. ⁼⁽¹⁾

Comienzan con el inicio brusco de fiebre habitualmente acompañada por mialgias y cefalea. La fiebre se acompaña con cierta combinación de náuseas y vómitos, dolor abdominal, diarrea, dolor torácico, tos y faringitis. Otras características comunes incluyen fotofobia, adenopatías, inyección conjuntival, ictericia y pancreatitis. La afectación del sistema nervioso central se manifiesta a menudo por somnolencia, delirio y coma. A medida que la enfermedad progresa, sobreviene y las manifestaciones sangrantes como petequias, hemorragias y equimosis alrededor de los sitios de punción de agujas, además de hemorragias mucosas. ⁼⁽¹⁾

Cronológicamente, los eventos pueden sucederse de la siguiente forma:

Curso Clínico: Periodo de incubación de 2 a 21 días, después del cual:

Día 1-2: El paciente presenta fiebre sobre los 39°C, sudación profusa, malestar y postración, cefalea frontal y temporal, mialgia, dolor ocular e inyección conjuntival. La fiebre se acompaña de bradicardia relativa. También ocurren náusea y vómito profusos, diarrea acuosa y dolor abdominal difuso. Puede haber también sangre en vómitos y en heces. ⁼⁽¹⁾

Día 3-6: Crecimiento de ganglios occipitales, cervicales y axilares, faringitis, dificultad para deglutir. La deshidratación usualmente es clínicamente evidente en este estadio. ⁼⁽¹⁾

Día 5-7: Cerca del 50% de los pacientes desarrolla diátesis hemorrágica fulminante con epistaxis espontánea, hemorragia gingival, sangrado gastrointestinal y genital (mujeres), hematuria y sangrados en los sitios de inyección. Es frecuente la hemorragia conjuntival. Un rash eritematoso aparece en la mayoría de los pacientes, y se esparce por glúteos, cara, tronco y brazos, formando una lesión papular o maculopapular en 24 horas. Las lesiones son confluentes. ⁼⁽¹⁾

Días 8-16: La presencia de hipo persistente casi siempre se asocia con un pronóstico malo. También se presenta deshidratación seria si no ha habido soporte adecuado. La mayoría de las muertes ocurren alrededor del día 12, con evidencia clínica de falla multiorgánica, en particular de riñón e hígado. Puede presentarse también edema, alteraciones del SNC, incluyendo coma, y síndrome de shock terminal que precede a la muerte inmediata. A esta altura de la enfermedad, si no ha empeorado, el paciente mejora mucho. El rash desaparece como al día 12, y ocurre descamación palmar y plantar en los días 14 o 16. Las secuelas inmediatas pueden incluir orquitis, hepatitis recurrente, mielitis transversa o uveítis. ⁼⁽¹⁾

La mortalidad de la infección por virus Ebola subtipo Sudán es del 50% y por virus Ébola subtipo Zaire del 90%. Algunos estudios durante epidemias sugieren que las infecciones subclínicas por estos virus son raras. El número limitado de infecciones por virus Ebola subtipo Reston observadas han sido subclínicas. ⁼⁽¹⁾



Fig. Em-II.4. Paciente con FHE.

Ebola Patient (Intensive Care)

5. Epidemiología

Estudios serológicos sugieren que el virus Ébola es endémico en Zaire, Sudán, República Central Africana, Gabón, Nigeria, Ivory Coast, Liberia, Camerún y Kenya. La distribución geográfica del Ébola puede abarcar otros países pero se carece de encuestas adecuadas. En contraste, la variedad Reston del virus Ébola se aisló de animales originarios de las Filipinas. Esto demuestra que los filovirus no están confinados al África. ^{=(1,3)}

No existe una familia viral con historia natural tan misteriosa. Cada caso o epidemia de filovirus ha sido investigado buscando el origen del virus sin éxito. En el caso de las epidemias, habitualmente ha sido posible rastrear la base de la epidemia a un caso índice, pero no más. Los reservorios sospechados han incluido arañas, garrapatas, murciélagos y monos, pero no existe evidencia de campo o de laboratorio para incriminar a ninguno de ellos. La fuente de infección en todos los brotes, es desconocida. ^{=(1,3)}

Estos virus fueron introducidos a Europa cuando se enviaron monos africanos para la preparación de vacunas, aunque no se considera que estos animales constituyan los reservorios naturales de estos virus. Hasta ahora, la única fuente de éstos para el hombre conocida es el hombre mismo, a través de sangre, líquidos corporales, secreciones respiratorias, fluidos orgánicos, tejidos infectados, agujas contaminadas, etcétera. ^{=(1,3)}

En 1972, se reportó la muerte de un misionero médico que, en Zaire, practicando una autopsia, se lesionó con el bisturí. El virus ébola ha sido aislado del semen y hay casos reportados de transmisión sexual. El control de las epidemias se ha logrado mediante estricto control de excretas y empleo de guantes y mascarillas. En 1976, en Zaire, se presentó un nuevo brote, ahora en forma masiva abarcando 16 aldeas y con una mortalidad de 88%, casi en el mismo tiempo, en el suroeste de Sudán, se presentó otro brote con mortalidad de 53%, a partir de estos 2 brotes epidémicos se logró aislar el virus. A partir de estos brotes se conocieron los filovirus ébola Zaire y ébola Sudán. ^{=(1,3)}

La aparición en brote epidémico se registro en la década de los noventa, en la ciudad de Kikwit en Zaire y se inició con un laboratorista que trabajaba con sangre de monos, en esta ocasión se presentaron 188 casos, con la muerte de 79 de ellos. ^{=(1,3)}



Hasta estos momentos no se conocen casos en otras regiones del mundo, sin embargo, en noviembre de 1989 se aislaron estos virus en Reston, a 30 kilómetros de Washington, D. C., en monos que se habían importado para una empresa veterinaria, en esta ocasión se sacrificaron todos los animales y se realizó una desinfección total de todo el edificio, con lo cual se erradicó el problema. ^(1, 3)

Durante el episodio por este mismo virus en 1989, cuatro cuidadores de animales en Filipinas tuvieron exposición con los monos infectados, pero ninguno desarrolló la enfermedad. En 1975 hubo 3 casos de la misma enfermedad en Sudáfrica, uno de ellos fatal. 5 años más tarde, en 1980, se produjeron 2 casos en Kenya. En Sudán, en 1979, hubo 284 casos con 151 muertos (53%) y en Zaire la cifra de muertes alcanzó 88% en 1976. El brote más reciente ha ocurrido en Gulu, Distrito de Uganda en África, en Octubre del año 2000; al parecer es la variedad Sudán, de la que no se tenía noticia desde hace 21 años.

Debe considerarse de importancia epidemiológica el antecedente de procedencia o viajes a las zonas de distribución geográfica de este virus. ^(1, 3)

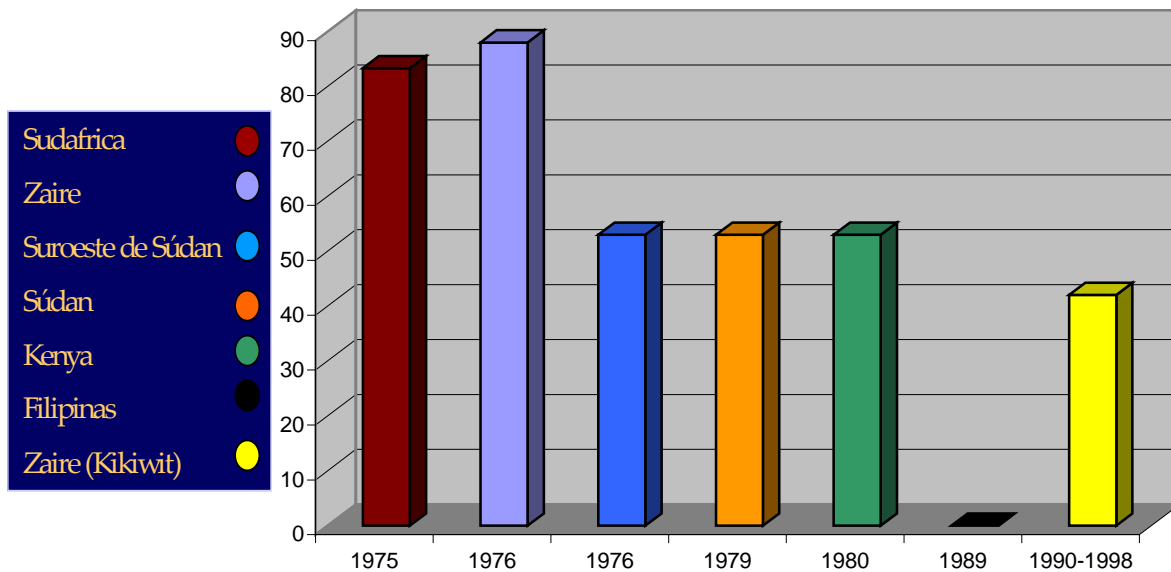


Tabla. Em-1 Mortalidad por Virus Ébola (%).



6. Diagnóstico

Debido a que el virus Ébola es altamente virulento, deben tomarse precauciones especiales en la recolección de los especímenes. El aislamiento del virus de suero de fase aguda en cultivos celulares apropiados (células Vero, células MA-104) es el mejor método de diagnóstico. Los tejidos útiles para el aislamiento del virus son hígado, bazo, nódulos linfáticos, riñón y corazón obtenidos durante necropsia. Durante la viremia, pueden visualizarse las partículas mediante microscopía electrónica. Los títulos de anticuerpos en suero se determinan mediante inmunofluorescencia indirecta y ELISA. Un caso positivo debe confirmarse mediante radio inmunoprecipitación o análisis de Western Blot. También se emplean técnicas de PCR. El suero de pacientes sospechosos debe inactivarse mediante radiación gamma antes de manejarse. No se pueden realizar tests de neutralización para filovirus.

La confirmación por laboratorio de los casos iniciales es necesaria cuando se sospecha una epidemia de FHE. Una vez que el brote se ha confirmado, no es necesario coleccionar especímenes para estudio de cada paciente, especialmente sin las condiciones de seguridad adecuadas y el soporte de laboratorio necesario.

La confirmación del diagnóstico se basará en el test ELISA para IgG e IgM específicos de Ébola. Estas pruebas no se encuentran disponibles de manera comercial y deben llevarse a cabo en laboratorios especialmente equipados. Los tipos de muestras para estudio que pueden utilizarse con diversos fines diagnósticos son:

- Sangre de un paciente de fase aguda, como a los 7 días de haber iniciado la enfermedad.
- Suero de paciente convaleciente. 14 días después de haber iniciado la enfermedad.
- Especímenes Post-mortem. Incluyen biopsia de piel o de otros órganos. La biopsia de piel se emplea en un test inmunohistoquímico desarrollado por la unidad de patología molecular del CDC. Se emplea fijada en formol y por tanto ya no es infecciosa. Es muy empleada en diagnóstico post-mortem.
- Deben aplicarse estrictas medidas de bioseguridad durante la recolección de estos especímenes.

El reconocimiento de casos post mortem es importante para el control de la infección y a menudo puede sospecharse en la necropsia. La confirmación se logra fácilmente por microscopía electrónica del hígado y otros órganos, y como ya se ha mencionado, principalmente por inmunohistoquímica sobre tejidos fijados (piel). ^(1, 6, 7, 10)

Diagnóstico diferencial.

Las manifestaciones clínicas de estas enfermedades, que también son comunes en las áreas endémicas de Ébola, pueden confundir el diagnóstico oportuno de la FHE.

✦ **Shigellosis y otras infecciones bacterianas entéricas:** Es un diagnóstico inicial común de la FHE, pues se presenta diarrea, posible sangrado, y se acompaña de fiebre, náusea y a veces toxemia, vómito y tenesmos. Las evacuaciones contienen sangre y moco en un caso típico. Deben llevarse a cabo la búsqueda de posibles sitios de infección bacteriana y cultivos de sangre. La presencia de leucocitosis distingue a las infecciones bacterianas. ^(1, 6, 7, 10)



✱ **Fiebre Tifoidea:** Presenta fiebre, cefalea, rash, síntomas gastrointestinales, linfadenopatía, bradicardia relativa, tos y leucopenia. Tratamiento de prueba con cloranfenicol o tetraciclinas. Cultivos de sangre o médula pueden demostrar esta bacteria.

✱ **Malaria:** Presenta fiebre aguda, cefalea y en ocasiones diarrea (niños). Deben realizarse tinciones de sangre para evidenciar al parásito. La presencia de parásitos no excluye una infección viral agregada. Deben prescribirse antimaláricos. ^{=(1, 6, 7, 10)}

✱ **Fiebre de Lassa:** Enfermedad de establecimiento gradual, con fiebre, tos, faringitis y edema facial en sus estadios avanzados. Son comunes la exudación e inflamación de faringe y conjuntivas. ^{=(1, 6, 7, 10)}

✱ **Fiebre amarilla y otros Flavivirus:** Presenta complicaciones hemorrágicas. Una investigación epidemiológica puede revelar un patrón de transmisión de la enfermedad por un vector insecto. El aislamiento del virus e investigaciones serológicas sirven para distinguir estos virus. ^{=(1, 6, 7, 10)}

✱ **Otros:** Hepatitis viral, leptospirosis, fiebre reumática, tifo y mononucleosis infecciosa producen signos y síntomas que pueden confundirse con ébola en sus estadios tempranos de infección. ^{=(1, 6, 7, 10)}

NOTA: La evidencia de transmisión persona-persona a través del contacto estrecho con pacientes es un patrón clave de FHE, aunado a índices de mortalidad elevados en los adultos, se sugiere fuertemente el diagnóstico de FHE. Esto se aplica particularmente en áreas endémicas de Ébola (Bosques lluviosos tropicales de Asia y África). ^{=(1, 6, 7, 10)}

7. Profilaxis y tratamiento

No existen medidas preventivas individuales, vacunas ni quimioterapia antiviral para evitar la infección por virus del Ébola o su tratamiento.

El manejo del paciente debe ser de sostén con traumatismo mínimo y mantenimiento cuidadoso de la hidratación, reconociendo la posibilidad de compromiso de miocardio o permeabilidad vascular pulmonar elevada. Esta indicada la reposición de factores de la coagulación y plaquetas. Se debe iniciar heparina u otro tratamiento de la coagulación intravascular deseminada solo si se presenta evidencia de laboratorio y si se cuenta con un apoyo hematológico suficiente. ⁼⁽¹⁾

Las medidas de prevención y control que deben observarse en los centros de Salud incluyen:

◆ **Ropa protectora:** guantes, bata, máscara y goggles que deben desinfectarse o destruirse después de usarse. ⁼⁽¹⁾

◆ **Lavado de manos:** Debe usarse desinfectante, y después jabón y agua, después de cada contacto con paciente o material contaminado. ⁼⁽¹⁾

◆ **Instrumental y ropa:** Cada paciente debe tener un termómetro individual, etiquetado con su nombre y mantenido en un recipiente con desinfectante. La ropa también es personal. Los estetoscopios y otros materiales que se usan en varios pacientes deben descontaminarse también. ⁼⁽¹⁾

◆ **Ropa de cama:** Es personal, y debe desinfectarse después de cada cambio o muerte de paciente. ⁼⁽¹⁾



♦ **Comida:** Cuando sea posible, evitar que los parientes preparen comida para sus familiares en el hospital. Este es quien debe encargarse de los alimentos y bebidas de los pacientes. Los utensilios deben ser desinfectados también, y la comida sobrante manejada como infecciosa. ⁼⁽¹⁾

♦ **Notas clínicas:** deben tomarse fuera del área de aislamiento. ⁼⁽¹⁾

♦ **Métodos de desinfección:** Solución de blanqueador, jabón y agua limpios, y esterilización. ⁼⁽¹⁾

♦ **Aislamiento del paciente:** Para evitar la extensión de la enfermedad, contar con un cuarto adecuado, restringido, hasta la recuperación o muerte del paciente. ⁼⁽¹⁾

♦ **Materiales biopeligrosos:** deben considerarse así los fluidos del paciente, como sangre, excretas, vómito, esputo, y objetos con los que el paciente ha tenido contacto. ⁼⁽¹⁾

En unión con la Organización Mundial de la Salud, el CDC han desarrollado una guía básica para hospitales titulada: "Control de infecciones para las fiebres hemorrágicas vírales en los sistemas de Salud de África". El manual describe como los centros de Salud pueden reconocer y prevenir las infecciones de este tipo, tales como el Ébola, además del manejo de pacientes, objetos y materiales biológicos contaminados. ⁼⁽¹⁾

En la actualidad se utilizan precauciones extensas de cuarentena para evitar el movimiento de monos infectados y hay métodos para prevenir la contaminación de vacunas o cultivos celulares. No obstante, es posible el surgimiento de los filovirus como un problema importante de salud pública y se justifica la preocupación del clínico cuando aparecen casos sospechosos con un nexo epidemiológico con África o con primates no humanos. ⁼⁽¹⁾



Fig. Em-II.7. Medidas de prevención para el virus del Ébola



III. Virus del Hanta

1. Antecedentes Históricos

Denominados de esta manera por haberse reconocido los primeros casos a orillas del río Hantang, durante la guerra de Corea en

1951. Se reconocen dos grupos de Hantavirus que se asocian a dos presentaciones clínicas diferentes: los Hantavirus del viejo mundo predominantes en Asia y Europa y los del nuevo mundo predominantes en América. ^{=(1, 13)}

Si bien la definición del Síndrome Pulmonar por Hantavirus (SHP) se conoce su existencia desde el 14 de mayo de 1993, cuando se notifica al Departamento de Salud de Nuevo México de la muerte de 3 pacientes con patología pulmonar sin diagnóstico etiológico, en una región de EEUU conocida como "four corners", lugar donde se unen las fronteras de los cuatro estados de Utah, Arizona, Nuevo México y Colorado. ^{=(1, 13)}

Para el año 1995, se habían identificado más de 100 casos a lo largo de 26 estados de EEUU y se reconocieron los primeros brotes en Chile y Argentina. ^{=(1, 13)}

Ese mismo año se describe una nueva especie de Hantavirus en Argentina denominada Andes, que en 1996 produce un gran brote de SPH, aportando por primera vez evidencia epidemiológica de transmisión persona a persona. ^{=(1, 13)}

En 1997 se diagnostican los primeros cuatro casos de SPH en Uruguay, uno de los cuales fue producido por una cepa filogenéticamente relacionada con la cepa Andes. Hasta el mes de marzo de 1999 se han confirmado oficialmente 6 casos de SPH, mientras que en otros países de América del Sur, a noviembre de 1998 se registraban: en Argentina: 191 casos, Brasil: 12, Chile: 70 y Paraguay: 34 casos. También se registraron en Europa 300 casos de enfermedad por Hantavirus, que abarcó a Alemania, Holanda, Bélgica y Francia. ^{=(1, 13)}

La enfermedad, fue denominada como Síndrome de distres respiratorio de etiología inexplicada (UARDS). ⁼⁽¹⁾

Se encontró que la epidemia estaba asociada a la exposición previa de los enfermos a roedores, identificándose al agente como hantavirus o virus de hantaan. ^{=(1, 13)}



2. Descripción

=(1, 2, 3, 13)

- Familia: Bunyaviridae.
- Género: Hantavirus.
- 80 – 120 nm de diámetro.
- Nucleocápside helicoidal.
- Virus envuelto
(formación en el Aparato de Golgi).
- Glucoproteínas de envoltura
 - G1
 - G2
- Cápside constituida por proteína N.

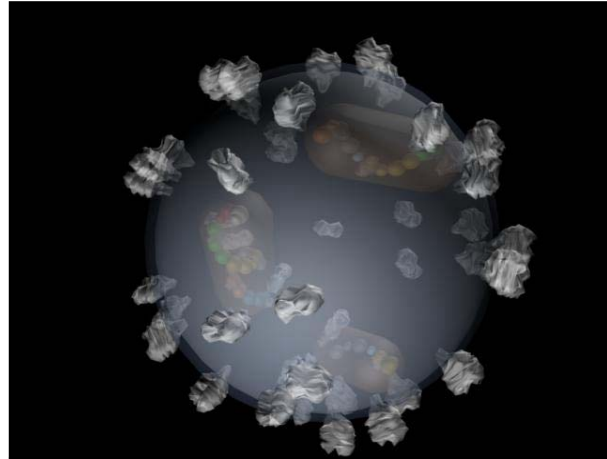
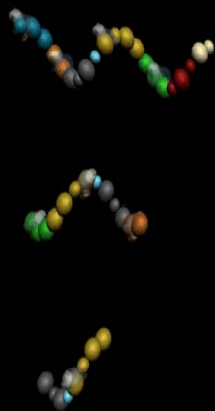


Fig. Em-III-2  anim Em-III.2

=(AP)

- RNA monocatenario (-)
- Trisegmentado



Segmento L

- L (6,5 a 14,4 kb) codifica la transcriptasa viral o RNA polimerasa RNA dependiente

Segmento M (3,2 a 6,3 kb) codifica tres proteínas:

- G1
- G2
- Proteína no estructural denominada NEm

Segmento S (0,8 a 2 kb) por su parte codifica 2:

- Proteína de la nucleocápside o N
- Proteína no estructural, NES

- Cada segmento se encuentra cerrado en forma no covalente a través de extremos 5'-3' complementarios

=(AP)



3. Patogénesis

La manera principal en que el hantavirus se trasmite a los seres humanos es al respirar el aire contaminado con orina, excreta ó saliva del roedor que los portan, pero no sufren la enfermedad. Puede también ser transmitida manipulando roedores ó al tocarse la nariz ó la boca después de manipularlos. La mordedura de un roedor puede también transmitir el virus. No hay evidencia que los gatos ó perros transmitan la enfermedad a los seres humanos. Las personas que tienen contacto con roedores ó áreas infestadas con roedores tienen riesgo más alto de contraer la enfermedad del hantavirus. La posibilidad de transmisión de persona a persona fue aportando por primera vez en 1996 con evidencia epidemiológica. En Argentina se ha demostrado la aparición de algunos casos que podrían responder a este mecanismo. Si bien no ha sido demostrada la posibilidad de contagio por ingestión de alimentos contaminados por el virus, por contacto con mucosas o por rupturas de la barrera de la piel, todas estas posibilidades no han sido descartadas por completo. Por el contrario es posible el contagio por mordeduras de ratones a seres humanos. ⁼⁽¹⁾

El examen macroscópico de los pulmones de pacientes con SPH revela edema y derrame pleural seroso. La evaluación microscópica demuestra edema intraalveolar e infiltrados linfocitarios intersticiales. La formación mínima de membrana hialina y la escasez de neutrófilos puede ayudar a distinguir al SPH del síndrome de distrés respiratorio agudo. Notablemente, no se observa efecto citopático viral. El aumento de la permeabilidad capilar y la presencia de células estructuralmente intactas e infiltrado linfocitario sugieren que el sistema inmune tiene un papel patogénico. Las células con principal actividad inmunológica son las células T CD8(+), aunque también se pueden encontrarse linfocitos T CD4. Las células T CD8(+) que tienen la habilidad de producir gamma interferon (IFN-gamma) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), con actividad citotóxica, son los factores inmunológicos de mayor importancia para la eliminación del Hantavirus. Se postula que las células T reconocen a las células pulmonares infectadas y responden secretando mediadores inflamatorios tales como interferón gama y factor de necrosis tumoral; los cuales podrían producir un aumento de permeabilidad vascular con el consiguiente edema. La variación en las moléculas de receptor podría ser una de las explicaciones para el espectro de enfermedad en el SPH. También podrían contribuir las respuestas inmunológicas que median la eliminación del virus. ⁼⁽¹⁾

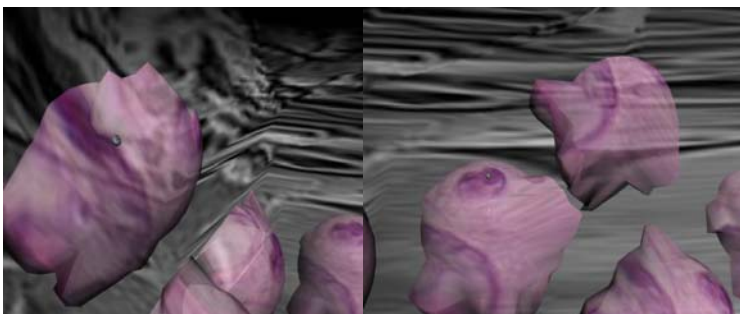



Fig. Em-III.3. Representación del mecanismo patogénico del virus Hanta.

Véase  anim. Em-III.3.

^{=(AP)}



Los síntomas comienzan generalmente cerca de dos semanas después del contagio, pero el virus hanta tiene un período de incubación en el organismo que varía entre los 3 días y las 4 semanas aproximadamente, lapso durante el cual pueden aparecer las manifestaciones clínicas: dolores musculares y fiebre. Otros síntomas comunes son dolor de cabeza, tos, náusea ó vómito, diarrea, y dolor abdominal. Sin embargo, el síntoma primario de la enfermedad del Hantavirus es la dificultad de respirar que es causada por la acumulación de fluidos en los pulmones. Esto puede ocasionar paro respiratorio ó inhabilidad de respirar. Típicamente, estos problemas respiratorios se desarrollan algunos días después de los síntomas iniciales. En algunos casos de la enfermedad por hantavirus, los riñones y otros órganos dejan de trabajar. El HPS se presenta en forma similar a un estado gripal. ⁼⁽¹⁾

4. Cuadro clínico

♦ Examen físico:

Presentan taquipnea, taquicardia, dolor lumbar, inyección conjuntival, petequias cutáneas y microvesículas en el paladar. El examen radiológico presenta en forma muy temprana infiltrados bilaterales simétricos con patente alveolar y puede usualmente mostrar efusiones de líquido intraalveolar. ^{=(1, 13)}

♦ Progresión clínica:

El cuadro clínico prodrómico dura entre 3 y 6 días, instalándose luego el período de estado con las complicaciones cardiorrespiratorias, hipoventilación y shock con una duración promedio de 7 a 10 días, para luego si se superan estas, entra en una convalecencia.

Las variantes del cuadro clínico del Síndrome Pulmonar por hantavirus permanece aun hoy sin definir exactamente, existen casos con enfermedad pulmonar leve, otros que se acompañan de afección renal. ^{=(1, 13)}

En esta etapa prácticamente todos los pacientes hospitalizados requieren de oxígeno suplementario, y el 75% utiliza ventilación mecánica. ^{=(1, 13)}

Hemodinámicamente estos pacientes evolucionan en forma inicial con un gasto cardíaco bajo y una presión de oclusión de la arteria pulmonar disminuida, posteriormente aquellos de peor pronóstico evolucionan con un cuadro de shock cardiogénico con un gasto cardíaco muy disminuido y la resistencia vascular sistémica muy elevada. Mediante la ecocardiografía se puede apreciar la función miocárdica severamente deprimida, observación reconocida como mal pronóstico para estos pacientes. ^{=(1, 13)}

La insuficiencia respiratoria refractaria, la elevación brusca del ácido láctico y el shock preceden la evolución fatal de los casos, habitualmente esto ocurre horas después del inicio de los síntomas pulmonares y es poco frecuente después de 48 hrs de ventilación mecánica. Aquellos pacientes que logran sobrevivir la fase de edema pulmonar, que dura alrededor de 24 a 48 horas, inician la resolución de esta etapa con un importante aumento en la diuresis, después de esto la mejoría es rápida y el uso de ventilación mecánica no dura más de cuatro días. La recuperación es rápida y el alta puede ser dada a la semana de hospitalización. ^{=(1, 13)}



5. Epidemiología

Los casos de SPH en los Estados Unidos ocurren durante todo el año, pero el mayor número de casos ocurren en primavera y verano. Sin embargo, en América del Norte el riesgo de infección con hantavirus es bajo; solamente de 20 a 50 casos de SPH han sido confirmados anualmente en los Estados Unidos, desde que la enfermedad fue descrita en 1993. La transmisión de persona a persona se documentó en un brote de SCPH en la localidad de Bolsón Argentina en 1996. En Chile, un 25% de los casos se han presentado dentro de grupos familiares lo que sugiere que esta modalidad de transmisión pudiera existir en nuestro medio. ^{=(1, 3, 13, 16)}

El período de incubación se ha calculado entre 5 a 35 días post exposición.

Los roedores identificados como el reservorio del virus pertenecen a la especie *Oligoryzomys longicaudatus* (colilargo), *Akodon olivaceous* y *Abrothrix longipilis*.

Los 118 casos notificados hasta Mayo 2000, pertenecen a todos los grupos etarios con una edad promedio de 29 años (2 a 75 años), el 80% son hombres, las fuentes de exposición han sido identificadas dentro del domicilio o con relación a actividades laborales o peridomésticas (limpieza de bodegas o recintos cerrados contaminados con fecas de roedores). La letalidad del SCPH es de 50%. ^{=(1, 3, 13, 16)}

Se han informado casos de SPH en 31 estados norteamericanos, en Canadá y en Sudamérica. La edad promedio de los afectados es de 38 años y el 59% son varones. Tres cuartas partes de los casos provienen de áreas rurales. Aunque los casos pediátricos son pocos en Estados Unidos, la proporción es mayor en Sudamérica. ^{=(1, 3, 13, 16)}

Aunque en nuestro país aún no se han encontrado casos agudos de SPH, sí se ha detectado seroprevalencia en población humana en Chihuahua, Hidalgo, Colima, Guanajuato y Distrito Federal; mientras que en roedores se han encontrado anticuerpos contra hantavirus en varios estados del país como Zacatecas, Edo. de México, Jalisco y el Distrito Federal. Dada la amplia distribución geográfica de los roedores reservorios en territorio mexicano, la cercanía con zonas endémicas del sur de los EUA y la identificación de anticuerpos reactivos tanto en humanos como en roedores, la población mexicana no está exenta de padecer SPH. Para evidenciar las implicaciones de salud de las infecciones por hantavirus y poder afrontar la complejidad epidemiológica de cualquier evento producido por este agente en México, es preciso recurrir a una estrategia de cooperación entre todos los sectores involucrados en los programas de salud, estableciendo así un sistema de vigilancia. Para tal fin deberá incluirse necesariamente el trabajo conjunto de médicos, epidemiólogos, profesionales en el diagnóstico virológico, y en epizootiología y ecología de roedores. A través de este sistema de vigilancia, además de la pronta identificación de eventos epidemiológicos producidos por hantavirus, será posible el establecimiento de medidas adecuadas de contención y prevención para la población en riesgo. ^{=(1, 3, 13, 16)}

En la actualidad, el Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (InDRE) es la única institución que cuenta con el servicio de diagnóstico de infección por hantavirus en el país. A través de las técnicas utilizadas en el Laboratorio de Hantavirus y Virus Hemorrágicos se busca la presencia de anticuerpos IgM e IgG reactivos contra este agente etiológico, por lo tanto es indispensable enviar en red fría muestras de sueros pareados (fase aguda y fase de convalecencia) de los pacientes con sintomatología compatible con SPH. ^{=(1, 3, 13, 16)}



6. Diagnóstico

• Examen de Laboratorio:

pruebas de coagulación, leucocitosis con desviación a la izquierda, metamielocitos circulantes, linfocitos atípicos, hematocrito aumentado, plaquetopenia, pruebas de función hepática y renal, aumentos de la dehidrogenasa láctica, transaminasas glutámico pirúvica y oxalacética e hipoproteinemia.
=(1, 6, 10, 13, 14)

• Pruebas específicas:

La prueba específica para el diagnóstico es la serología IgM e IgG para hantavirus realizada por la metodología de western blot o ELISA con antígeno del serotipo Andes. Este examen se puede realizar con suero del paciente o coágulo obtenido por punción cardíaca en aquellos casos que hayan fallecido de insuficiencia respiratoria rápidamente progresiva y en quienes no se llegó a un diagnóstico etiológico. Los exámenes de tinción inmunohistoquímica con anticuerpos monoclonales específicos para hantavirus son utilizados para detectar antígenos en tejidos de biopsia o necropsia. PCR es de alta sensibilidad y se recomienda en aquellos pacientes en quienes la serología ha resultado negativa y el cuadro clínico es altamente sugerente de SCPH, la identificación del genoma viral se puede realizar desde sangre (coágulo), tejidos, secreciones respiratorias y orina.

• **Pulmón:** Neumonitis intersticial: congestión, infiltrado intersticial de células mononucleares agrandadas (inmunoblastos). Edema intraalveolar y septal. Membrana hialina focal. Ausencia o evidencias mínimas de restos celulares, neutrófilos, injuria epitelial, inclusiones virales y hongos o bacterias con tinciones específicas. =(1, 6, 10, 13, 14)

La oximetría seriada es fundamental en el seguimiento de estos pacientes en el hospital.

• **Otros órganos:** Células mononucleares agrandadas (inmunoblastos), en ganglios linfáticos (senos linfáticos y regiones paracorticales), bazo (pulpa roja y vainas periarteriolas), hígado y en vasos de diferentes órganos). =(1, 6, 10, 13, 14)

• **Rayos x:** La radiografía de tórax cambia en horas desde un patrón intersticial a franco edema pulmonar. =(1, 6, 10, 13, 14)

• **Aislamiento del virus:** El aislamiento del virus es muy dificultoso y requiere de procedimientos complejos, por lo cual, el diagnóstico se realiza con la demostración de anticuerpos séricos o material genómico, tanto en suero como en material de necropsias. =(1)

• Almacenamiento y envío del material biológico:

Los materiales se guardan congelados (-20 °C a -70 °C) o se envían refrigerados en forma inmediata a los laboratorios especializados. Hay técnicas histoquímicas para marcar el antígeno viral en muestras de tejidos. =(1, 6, 10, 13, 14)

• **Diagnóstico diferencial:** Se debe considerar entre los diagnósticos diferenciales neumonía por *Yersinia pestis* en las zonas endémicas (plaga), neumonía por influenza, infección por *Mycoplasma pneumoniae* y *Legionella pneumophila*, sepsis, endocarditis y shock séptico. =(1, 6, 10, 13, 14)



7. Profilaxis y tratamiento

Se usan dos fármacos con efecto antiviral específico contra el Hantavirus, que son la Ribavirina y el

Bradycor.

Ribavirina: tiene una indicación específica en infecciones respiratorias sinciciales de los niños, administrándose en forma de aerosol, pero en EEUU se demostró que disminuye la mortalidad en los casos graves de SHP cuando es administrado intravenoso dentro de los primeros cinco días de comienzo de la enfermedad, su efecto se produce posiblemente por inhibición de la polimerasa viral bloqueando la síntesis de los ácidos nucleicos virales. La forma más eficaz de reducir el riesgo de SPH es evitar la exposición a roedores o sus desechos. La observación de que las proteínas de la nucleocápside y las G1 y G2 de la envoltura son inmunogénicas ha generado interés en el desarrollo de vacunas con antígenos recombinantes. ^(1, 13, 14)

El tratamiento, sigue siendo fundamentalmente de sostén, incluyendo la hidratación y la asistencia cardiopulmonar. Un estudio con ribavirina realizado en 1993 sugirió que la mortalidad por SPH disminuye si el fármaco es administrado dentro de los 4 días postdiagnóstico. Esto llevó a los Institutos Nacionales de Salud a iniciar un ensayo a doble ciego sobre la eficacia de este fármaco. Al observarse que la insuficiencia cardiopulmonar del SPH es reversible se probó el tratamiento con oxigenación extracorpórea con membrana, que resultó exitoso en 2 casos. ^(1, 13, 14)

Como prevenir la infección por virus hanta

Evite el contacto con cualquier ratón, es mas seguro considerarlos a todos como posibles trasmisores de enfermedad.

Cuando realice actividades al aire libre

- Evite introducirse dentro de matorrales o arbustos. Al descansar elija lugares desmalezados, sin basura o leña.
- Si va de camping debe dormir en carpa con piso y mantenerla cerrada.
- Elimine basuras en los lugares designados para ello o entiérrela a una profundidad de 50 cm. lejos de la carpa.
- Consuma el agua hervida, si no dispone de agua potable.
- Mantenga los alimentos en envases cerrados, fuera del alcance de los ratones (mochila o carpa cerrada o dentro del auto)
- Evite recoger frutos silvestres. Un lugar frecuente donde se encuentran roedores son las moras.
- Antes de entrar a cabañas o galpones que han estado cerrados, debe ventilarlos por 30 minutos.
- Si observa rastros de roedores (deposiciones), antes de limpiarlas, debe impregnar las superficies con agua con cloro o detergente.

En su hogar

- Evite que los roedores ingresen a su hogar manteniéndolo limpio, especialmente la cocina. Mantenga toda la comida, agua y basuras, en recipientes de plástico grueso o de metal con tapas herméticas.
- Repare agujeros, grietas y rendijas por donde puedan entrar los ratones.



- No deje nunca comida para animales domésticos y agua destapados durante la noche.
- Lave platos y utensilios de cocina inmediatamente.
- Elimine basuras y desperdicios pronta y adecuadamente.
- No deje cerca de su vivienda, escombros apilados, pues sirven de nido a roedores.
- Si encuentra excrementos de roedores en el interior de su hogar, no los barra ni aspire, hasta haber aplicado abundante agua con detergente o cloro en estas áreas, pues estas actividades, pueden esparcir el polvo cargado de virus en el aire. Use guantes de goma para este trabajo.
- Desinfecte, pisos, mesas y otras superficies, que puedan estar en contacto con roedores, usando cloro o detergente (1tasa por 1litro de agua).

Si manipula ratones

- Utilice guantes de goma.
- Empape con cloro diluido en agua, a los roedores muertos que encuentre, trampas que haya usado y áreas contaminadas con excretas, orina ó saliva de roedores.
- Deseche los roedores muertos en bolsas plásticas.
- Desinfecte los guantes **antes de sacárselos** lavándolos con agua y detergente o cloro. Después de sacárselos lave sus manos con agua y jabón. ^{=(1, 13, 14)}



Fig. Em-III.7 Prevención para el virus Hanta.



IV. Virus de la Fiebre del Nilo (West Nile Fever, WNV)

1. Antecedentes Históricos

Identificado por primera vez en Uganda en 1937, la ecología del virus del oeste del Nilo (WNV) se caracterizó en Egipto en los años 50. Fue reconocido como causa de encefalitis humana durante un brote ocurrido en Israel en 1957. A principios de los 60 fue descubierto en caballos enfermos en Egipto y Francia. La aparición del virus en Norteamérica en 1999 en forma de una encefalitis epidémica puede ser una clave importante de la historia evolutiva del virus. A finales del mes de agosto de 1999 se registraron siete casos mortales de encefalitis vírica en la ciudad de Nueva York. De forma paralela, se detectaba una mortalidad inusualmente elevada entre los pájaros salvajes de la zona. El examen histopatológico demostró que la muerte de dichos animales se producía como consecuencia de lesiones cerebrales y miocárdicas. ⁼⁽¹⁾

El WNV se ha descrito en África, Europa, Oriente Medio, Asia occidental y central, Oceanía y, más recientemente, Norteamérica. En España y Portugal no se ha documentado ningún brote, pero los estudios de serovigilancia han mostrado una elevada seroprevalencia del WNV entre la población que habita cerca de los deltas de los grandes ríos. ⁼⁽¹⁾

La manifestación más grave de la infección es la encefalitis de evolución fatal en el hombre y el caballo, así como la mortandad de ciertas especies de aves salvajes y domésticas. Otros brotes de encefalitis por WNV han ocurrido en Argelia (1994), Rumanía (1996-1997), República Checa (1997), República Democrática del Congo (1998) Rusia (1999) e Israel (2000). ⁼⁽¹⁾

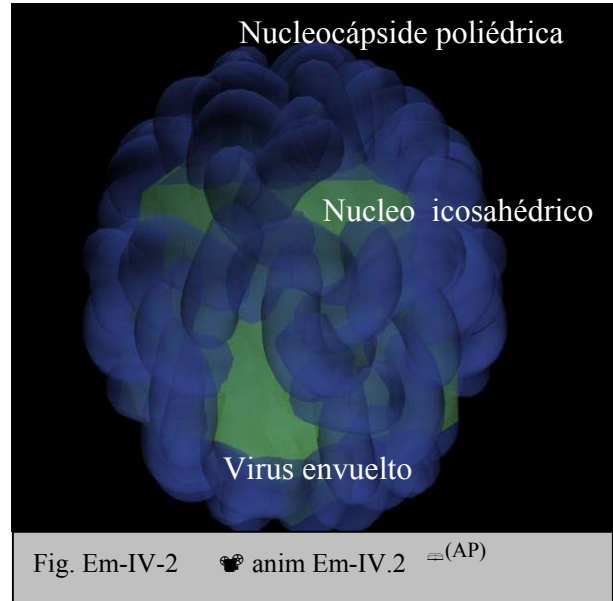
Factores medioambientales, incluyendo actividades humanas que aumentan las poblaciones de mosquitos vectores, pueden haber incrementado la actividad del WNV en África. Este aumento de actividad del virus en África podría traducirse en una epidemia de fiebre del Oeste del Nilo en Europa y Norteamérica en los próximos años. ⁼⁽¹⁾



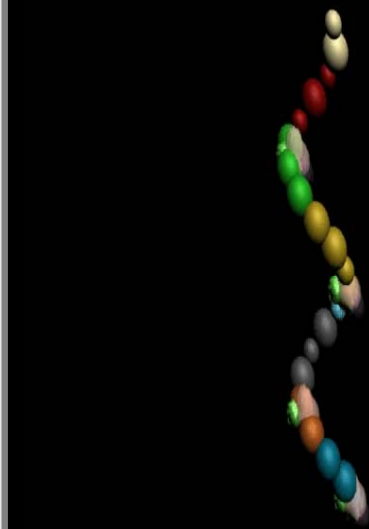
2. Descripción

=(1, 2, 5)

- Familia: Flaviviridae.
- Género: Flavivirus.
- 40-60 nm de diámetro.
- Núcleo Icosahédrico
- Nucleocápside poliédrica de 25-35 nm.
- Virus envuelto
- (a partir de la célula huésped)
- Glucoproteína E hemaglutinina viral
- RNA monocatenario (+)



- RNA monocatenario (+)
- 11,000 nucleótidos



7 prot. no estructurales

- NS1
- NS2a
- NS2b
- NS3
- NS4a
- NS4b
- NS5

2 prot estructurales

- E
- prM

=(AP)



3. Patogénesis

Los flavivirus pueden causar infecciones líticas o persistente, en vertebrados e invertebrados. Las infecciones en los invertebrados suelen ser persistentes, con producción viral. Las propiedades concretas del virus y de la célula infectada determinan si esta última sobrevivirá a la infección. La muerte celular sobreviene como consecuencia de una serie de lesiones causadas por el virus. La gran cantidad de RNA viral que se produce en la replicación y transcripción del genoma compite en condiciones más ventajosas que el RNAm celular por los ribosomas. Además, un incremento de la permeabilidad de la membrana de la célula diana causada por la infección viral produce alteraciones electrolíticas en la concentraciones de sodio y potasio que pueden alterar las actividades enzimáticas y favorecer la traducción del RNAm viral en detrimento de la del RNA celular. El desplazamiento del RNAm celular de la maquinaria de síntesis proteica evita los procesos de reparación y mantenimiento de la célula y constituyen una de la causas principales de su muerte. ⁼⁽¹⁾

Las características patogénicas dependen de su vía de entrada en el hospedador, la concentración viral en el individuo. Estos virus se adquiere a partir de la picadura de un artrópodo como el mosquito. ⁼⁽¹⁾

La hembra de los mosquitos adquiere el virus al picar a un hospedador vertebrado virémico. El virus infecta las células epiteliales del intestino medio del mosquito, se disemina a través de la lámina basal hacia la circulación y termina por infectar las glándulas salivales. Posteriormente las glándulas lo secretan a la saliva. ⁼⁽¹⁾

Tras picar al hospedador, la hembra del mosquito regurgita su saliva llena de virus hacia la sangre de su víctima. El virus circula en forma libre por el plasma y entra en contacto con las células diana susceptibles, como las células endoteliales de los capilares, los macrófagos, los monocitos y el resto del sistema reticuloendotelial.

La viremia inicial que sigue a la replicación viral en todos estos tejidos produce síntomas sistémicos. Algunos de los síntomas se puede atribuir al interferon producido tras la afectación de las células diana. ⁼⁽¹⁾

Tras la replicación en las células del sistema reticuloendotelial, puede producirse una segunda viremia, en la que se produce suficiente cantidad de virus como para infectar órganos diana, como el cerebro, el hígado, la piel y los vasos. El acceso al cerebro queda abierto mediante la infección de las células endoteliales que tapizan los pequeños vasos cerebrales o los plexos coroideos. ⁼⁽¹⁾

Aparte de humanos y caballos, el virus ha sido aislado de forma esporádica de otros mamíferos como varias especies de ratones, hámsteres, conejos, camellos, perros o lémures. El ciclo es rural normalmente pero puede llegar a ser urbano. ⁼⁽¹⁾

Según el CDC, el virus del oeste del Nilo no se puede transmitir de persona a persona. Sin embargo, en desarrollos recientes, se documentaron diversos casos de receptores de órganos transplantados que contrajeron la enfermedad a través del órgano donado. Los funcionarios del área de la salud presumen que el donante del órgano adquirió el virus a través de una transfusión de sangre. Como consecuencia, se está trabajando en el desarrollo de un análisis de sangre que permita detectar el virus del oeste del Nilo. Sin embargo, la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (US Food and Drug Administration, FDA), destaca que el riesgo de contraer el virus del oeste del Nilo a través de la sangre es significativamente menor. ⁼⁽¹⁾

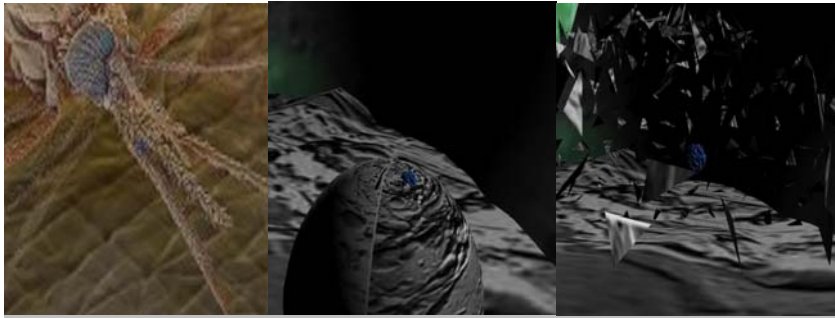


Fig. Em-IV.3. Representación del mecanismo patogénico del virus de la fiebre del Nilo.

🔊 Véase: Anim. Em-IV.3.

=(AP)

4. Cuadro clínico

De acuerdo con el CDC, la infección por el virus del oeste del Nilo en humanos no es frecuente. La mayoría de las personas infectadas por el virus del Nilo occidental sólo experimentan síntomas leves similares a los de la gripa durante unos pocos días. Generalmente aparecen entre los 3 y los 14 días posteriores a la infección. =(1)
Aproximadamente el 20 por ciento de las personas que contrae la infección desarrolla la fiebre del Nilo. A continuación, se enumeran los síntomas más comunes. Sin embargo, cada persona puede experimentarlos de una forma diferente. Los síntomas pueden incluir:

- * fiebre
- * dolor de cabeza
- * dolor en el cuerpo
- * inflamación de los ganglios linfáticos

Otros síntomas que pueden aparecer son faringitis, conjuntivitis, náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal. Hasta un 50% de los enfermos desarrollan una erupción cutánea en tórax y brazos que puede durar 1 semana. =(1)

La forma más severa de la infección por virus del oeste del Nilo (encefalitis, meningitis o meningoencefalitis ocasionadas por el virus del oeste del Nilo), que se presenta en uno de cada 150 casos, se desarrolla cuando el virus atraviesa la barrera hematoencefálica. El factor que supone un mayor riesgo para el desarrollo de la misma es la edad avanzada. =(1)

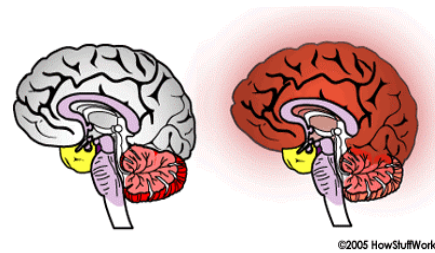


Fig. Em-IV.4. Ecefalitis provocado por el virus de la fiebre del Nilo.



Se pueden presentar distintos cuadros: meningitis aséptica (inflamación de las membranas que cubren el cerebro y la médula espinal (leptomeninges) y del líquido cefalorraquídeo subyacente con cultivos microbiológicos de líquido cefalorraquídeo negativos), meningoencefalitis (inflamación del encéfalo acompañada por inflamación meníngea), mielitis (inflamación de la médula espinal), neuritis óptica o una polirradiculoneuritis (inflamación de las raíces nerviosas que salen de la médula espinal). El paciente puede presentar fiebre alta, fuerte dolor de cabeza, rigidez de cuello, confusión, pérdida de conocimiento, debilidad muscular, parálisis, como síntomas de la afectación neurológica. En una pequeña proporción de estos pacientes puede aparecer el rash o erupción cutánea, afectando a cuello, tronco y brazos o piernas. ⁼⁽¹⁾

Los síntomas del virus del oeste del Nilo pueden parecerse a los de otros trastornos o problemas médicos. ⁼⁽¹⁾

5. Epidemiología

El virus del oeste del Nilo es un virus transmitido por mosquitos de más de cuarenta géneros diferentes, pero con especial predilección por los del género *Culex*. Se han descrito también como vectores a mosquitos de los géneros *Coquillettidia*, *Culiseta*, *Aedes* y *Anopheles* y en otros artrópodos hematófagos del género *Ornithodoros*, *Ryipicephalus* y *Haemophysalis*, que puede producir encefalitis o meningitis. Esta infección pasó a estar de actualidad en agosto de 1999, cuando el virus se introdujo en la ciudad de Nueva York. La introducción del virus en una zona donde no existe inmunidad frente a la infección puede producir epidemias y esto fue lo que ocurrió ese verano con la consiguiente alarma social entre la población. Entre agosto y septiembre afectó a 60 personas con al menos 7 muertes. En el año 2000 la oficina de CDC extendió la zona de riesgo y en el 2001 esta llegaba a Missouri e Illinois. El 15 de diciembre de 2002, han ocurrido 3,829 casos confirmados este año (en 41 estados) y 225 muertes, y 2 866 casos en 2003, con 246 defunciones. Constituyendo el brote más importante desde que la enfermedad apareciera en EE.UU. En Europa se han descrito casos humanos en Francia, Ucrania, Rusia, Rumania y República Checa. En 1996 hubo una gran epidemia en Bucarest y áreas de alrededor de Rumania, con más de 800 casos de infección del sistema nervioso central con una mortalidad del 15%. ⁼⁽¹⁾

En México en noviembre del 2002 se confirmó la presencia del Virus del Oeste del Nilo, en dos estados de la frontera norte: Tamaulipas (un equino) y Coahuila (diecisiete equinos). Al cierre del 2002 se registraron 36 casos en humanos de encefalitis atribuible a WVF, todos se descartaron; dos aves positivas por serología y 21 con serología positiva en equinos. ⁼⁽¹⁾

Hasta el 20 de agosto del 2003, se ha confirmado infección por WVF en 12 estados y 57 municipios. Durante este periodo de han registrado 623 casos en equinos por serología y un caso de enfermedad en el cual se logró aislamiento viral. En aves se han registrado 25 casos por serología, involucrando 23 especies, entre las que predominan aves residentes. ⁼⁽¹⁾



Áreas de estudio.

Estados de Baja California, Baja California Sur, Campeche, Chiapas, Quintana Roo, Sinaloa, Sonora, Tabasco, Tamaulipas, Veracruz y Yucatán representan áreas a las cuales llegan al menos 11 diferentes especies de aves provenientes de Nueva York y que podrían funcionar como transporte del WVF directamente a nuestro país, por lo que deben considerarse áreas prioritarias para establecimiento de unidades centinela y monitoreo. ⁽¹⁾

Las entidades de Coahuila, Chihuahua y Nuevo León, también serán incluidas como áreas prioritarias para el establecimiento de unidades centinela y monitoreo por la relevancia que tienen como parte de la región fronteriza y el importante movimiento migratorio de México a Estados Unidos. ⁽¹⁾

Esta priorización obedece a la presencia de distintas especies de aves migratorias (garzas, gaviotas, palomas, cuervos, gorriones, entre otras) que se relacionan con la presencia del Virus del Oeste del Nilo en Estados Unidos. ⁽¹⁾

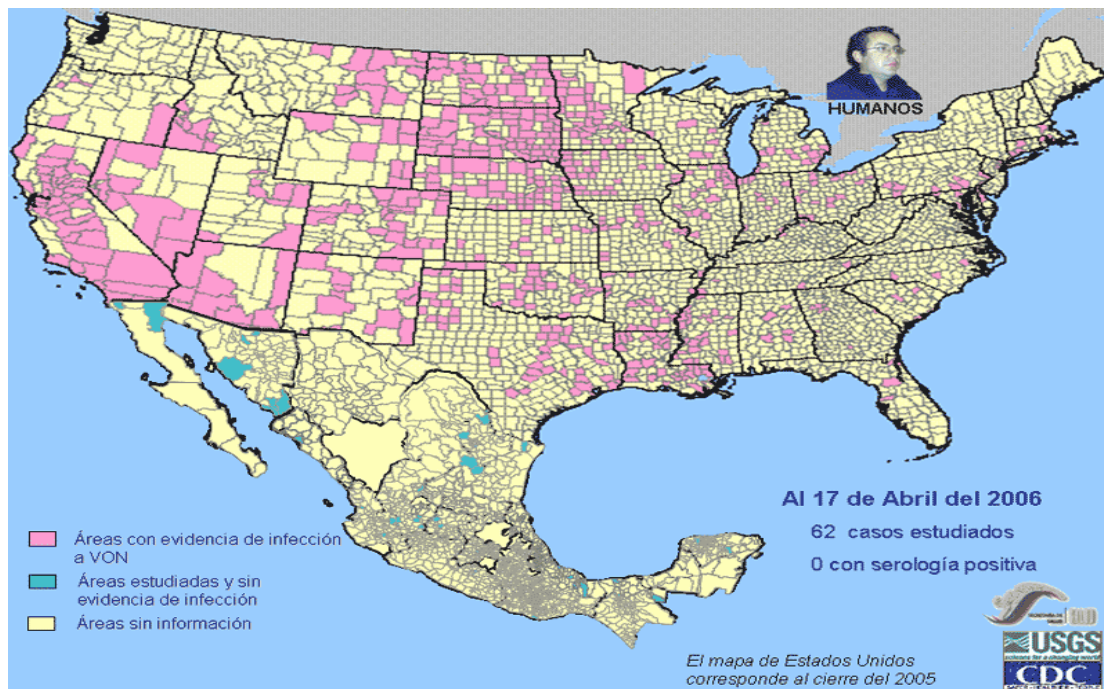


Fig. Em-IV.5. Epidemiología del virus de la fiebre del Nilo.



6. Diagnóstico

El diagnóstico de la infección por el virus del Oeste del Nilo se basa en la sospecha clínica y pruebas de laboratorio específicas. ^{=(1,6)}

1. La única arma eficaz para la detección precoz de la enfermedad es la sospecha clínica ante cualquier encefalitis que ocurra en personas que habiten o hayan visitado áreas endémicas o con historia de exposición a aves migratorias o a otros animales de riesgo. En pacientes de estas características, los análisis de rutina y el estudio microbiológico del líquido cefalorraquídeo deben incluir serologías para flavivirus. Sin embargo, ninguno de los pacientes fallecidos por complicaciones del WVF en Nueva York, tenía historia de viajes recientes a zonas endémicas. ^{=(1,6)}
2. Supeditado a la sospecha clínica, el laboratorio confirma el diagnóstico por la detección mediante técnicas de ELISA de IgG e IgM frente a flavivirus. Existen pruebas ELISA específicas para la detección de antígeno viral, así como técnicas de biología molecular PCR para detectar RNA viral. ^{=(1,6)}
3. Estudios histopatológicos. La sospecha de infección por WVF puede ser eventualmente confirmada en pacientes fallecidos por encefalitis mediante técnicas de PCR e inmunohistoquímica, en tejido cerebral. Se recomienda remitir al laboratorio especializado muestras de páncreas, hígado, bazo, corazón, pulmón y riñones para estudio convencional y específico. Las muestras de sistema nervioso central deberían incluir médula y raíces nerviosas. La histología convencional demuestra cambios citopáticos compatibles con la infección por WVF en los órganos principalmente afectados (corazón y sistema nervioso central), y las técnicas de biología molecular determinan la presencia del virus en la muestra. Obviamente, el estudio histopatológico siempre es tardío, ya que implica la obtención de las muestras postmortem (animales y personas) o en pacientes críticos. ^{=(1,6)}



7. Profilaxis y tratamiento

El tratamiento es de soporte. Con frecuencia es necesaria la hospitalización, con reposición de

líquidos por vía intravenosa, respiración asistida, prevención de infecciones secundarias, medicamentos para disminuir la inflamación del cerebro y tratamiento de las convulsiones en los pacientes que desarrollan los cuadros más graves. ^{=(1, 20)}

No hay una vacuna disponible para uso en personas que proteja frente a la infección por el virus del oeste del Nilo. La mejor manera de evitar la enfermedad es evitar la picadura de los mosquitos. Para evitar las picaduras de los mosquitos se pueden adoptar las siguientes medidas:

- Vestir pantalones largos y camisa de manga larga.
 - Evitar los lugares donde abundan los mosquitos.
 - Evitar salir al exterior cuando hay muchos mosquitos, particularmente al amanecer y al anochecer.
 - Usar repelentes que contengan "DEET" (30% o menos para adultos 10% o menos para niños) y seguir las indicaciones del envase.
 - Conservar en buenas condiciones los mosquiteros de las puertas y de las ventanas.
- Otras medidas que pueden disminuir las posibilidades de contagio son las encaminadas a eliminar los lugares que facilitan la reproducción de los mosquitos, como por ejemplo:
- Vaciando, destruyendo, reciclando o cubriendo las cosas y lugares que puedan contener agua de lluvia donde los mosquitos ponen sus huevos, tales como llantas, latas, botellas o cualquier otra cosa que a la intemperie acumule agua.
 - Cambiando el agua de los depósitos de comida de los animales domésticos al menos una vez por semana.
 - No dejando agua en los platos que sirven para soportar las macetas.
 - Si tiene pequeños lagos o charcas en el jardín, críe peces en ellos.
 - Cubriendo piscinas que no están en uso. ^{=(1, 20)}

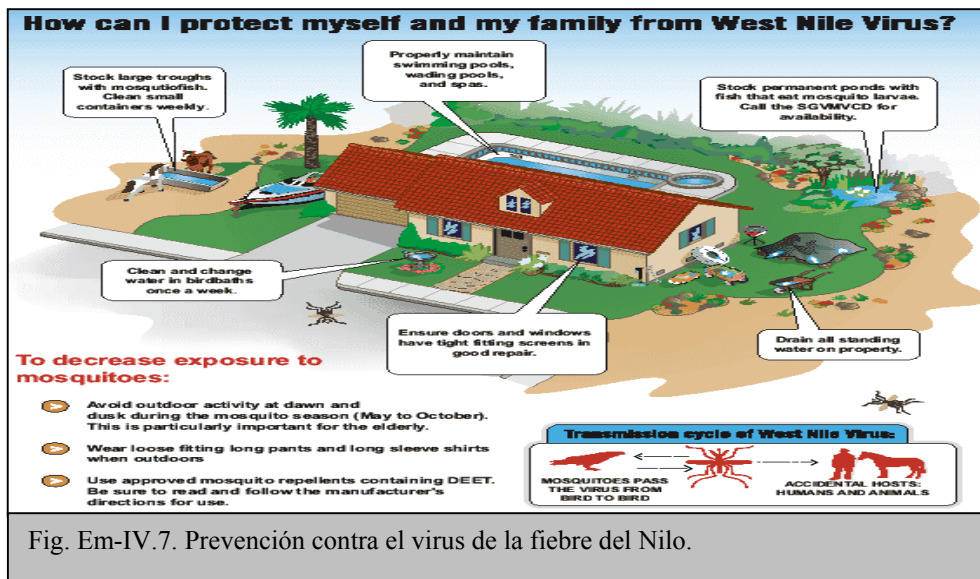


Fig. Em-IV.7. Prevención contra el virus de la fiebre del Nilo.



V. Virus de la Fiebre Aftosa

1. Antecedentes Históricos

La fiebre aftosa o síndrome pie-mano-boca, se le conoce también por las siglas FMDV, iniciales de la versión inglesa del término «virus de la glosopeda» («hand-foot-and-mouth disease virus»), es una dolencia viral, cuyos síntomas principales son dolor en la boca y presencia de pequeñas ampollas, llagas o aftas. ^{=(1, 15, 19, 21, 24)}

Se tienen noticias de la existencia de la fiebre aftosa hace más de 2000 años, su historia científica se inicia en 1546 con la descripción hecha por Hieronymus Fracastorius de una enfermedad vesicular altamente contagiosa que afectó a bovinos en Italia en 1514, y que posteriormente se propagó a Francia e Inglaterra. La sintomatología descrita puede identificarse perfectamente con la de la fiebre aftosa. En 1870 se comprueba por primera vez en América, afectando a bovinos en la Argentina, con ganado importado de Europa. Históricamente, el primer virus animal conocido, su naturaleza viral fue mencionada por primera vez, en 1897. Friedrich Löffler y Paul Frosch (discípulos de Robert Koch) lo descubrieron en 1898, cuando observaron que el agente causal de la enfermedad denominada « hand-foot-and-mouth disease virus» (enfermedad de pezuñas y boca) era capaz de atravesar filtros que retenían bacterias y resultaba imposible observarlo al microscopio. ^{=(1, 15, 19, 21, 24)}

En 1871 se propagó de Argentina a Brasil, a Chile y a Uruguay. La enfermedad continuó extendiéndose dentro de los cuatro países afectados, pero no se difundió hacia otros países hasta 1910 cuando la epidemia ocurrió en Perú, Bolivia y Paraguay. En 1946, una epidemia apareció en México, pero fue erradicada en 1953. Actualmente, México es un país libre de FA y ha mantenido esta condición desde 1954, cuando fue erradicada del territorio nacional. ^{=(1, 15, 19, 21, 24)}

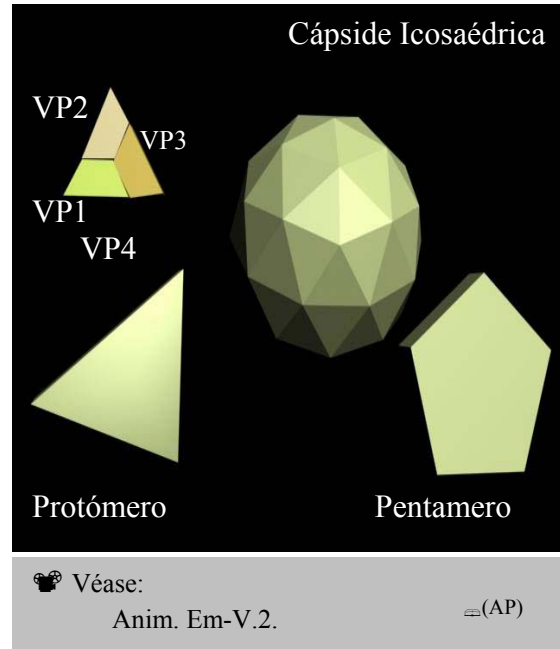
Los países afectados por la fiebre aftosa están realizando en el ámbito del Plan Hemisférico para la Erradicación de la Fiebre Aftosa (PHEF), para controlar la enfermedad con miras a la erradicación en el año 2009. ^{=(1, 15, 19, 21, 24)}



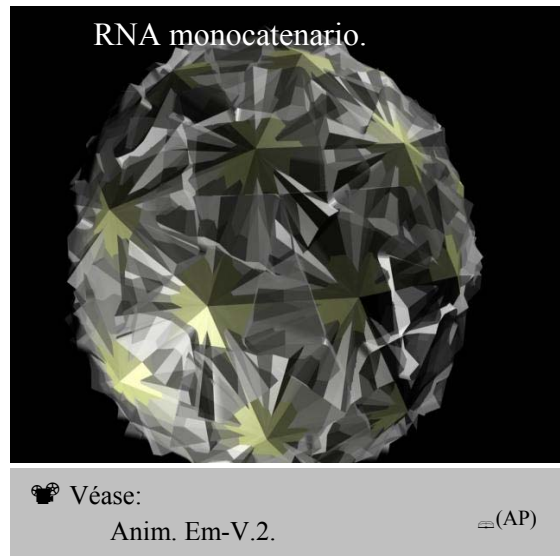
2. Descripción

=(1, 2, 5, 15, 19, 20)

- Familia: Picornaviridae.
- Género: Aphotavirus.
- 4 proteínas estructurales.
 - VP1 (1A)
 - VP2 (1B)
 - VP3 (1C)
 - VP4 (1D)
- 5 unidades protoméricas de proteínas.
- 12 vértices pentaméricos.
- Cápside Icosaédrica.
- Virus desnudos.
- 27 – 30 nm de diámetro.



- RNA monocatenario (+).
- Cadena sencilla 8450 bases.
- VPg ----- 5'.
- VP4.
- VP2.
- VP3.
- VP1.
- Proteasa
- gr.
- VPg.
- Proteasa.
- III Poli-A ----- 3'.





3. Patogénesis

La infección del ser humano es rara, pero no puede excluirse. Hay varias vías de contagio; los aerosoles formados por las secreciones respiratorias pueden transmitir al virus, incluso a gran distancia, sobre todo en climas húmedos; además, puede transmitirse por vía oral, por contacto a través de las células epiteliales, la orina, las heces, semen, así como por las vesículas sangrantes. El mecanismo descrito a continuación se lleva a cabo en rumiantes. La aspiración, ingestión o inhalación del virus determina la infección, al ingresar el virus al organismo, se replica en primer lugar en el epitelio de la orofaringe (mucosas nasales, laringe, faringe, esófago, tráquea y pulmón). La diseminación intraorgánica se produce por vía linfohematógena, originando en consecuencia una viremia, que se manifiesta por estados febriles, que se inician a los 2-3 días de la infección. A partir de ese momento el virus se localiza preferentemente en los siguientes puntos: piel de los belfos, epitelio oral y faríngeo, epitelio digestivo (pilares del rumen), piel de la mama y pezones, piel del rodete coronario y espacio interdigital y finalmente, músculo estriado, particularmente el cardíaco. El período de incubación oscila entre los 2 y los 18 días aproximadamente, mientras que la fase clínica de la enfermedad, en ausencia de sobre infecciones y complicaciones, se sitúa entre los 8 y 15 días. ^{=(1, 19, 21)}

La lesión esencial es la formación de las aftas características por degeneración vacuolar del estrato espinoso epitelial, que se encuentran presentes en lengua, rodete dental de rumiantes, paladar, carrillos, encías, ollares, jeta, rodetes coronarios, zonas interdigitales que están cubiertas sólo por la capa epitelial y contienen un líquido seroso. Estas aftas se rompen espontáneamente por el roce y se forman unas úlceras rodeadas de restos del epitelio que las cubría. Sin infecciones secundarias, se reepitelizan con rapidez, dando lugar a cicatrices. Por otra parte, el virus puede provocar una fatal miocarditis aguda, frecuente en animales jóvenes. Como consecuencia de la viremia y el subsiguiente estado febril los animales muestran depresión, abortos (inespecíficos) y cese de la rumia. Finalmente, reflejo de las lesiones mencionadas los animales presentan claudicaciones muy marcadas, estomatitis, anorexia (por el dolor) y pérdida de peso progresiva. ^{=(1, 19, 21)}

Pueden darse, además, de forma colateral, alteraciones en parénquima mamario y en glándula tiroidea, lo que repercutirá negativamente en la recuperación del animal, dejando secuelas como menor producción láctea y alteraciones en la termorregulación. ^{=(1, 19, 21)}

La enfermedad están relacionada con la dosis del virus a que está expuesto el individuo y los mecanismos de defensa con los cuales dispone para evitar la replicación y neutralizar la patogenia del agente. ^{=(1, 19, 21)}

No se conoce el receptor de la fiebre aftosa, pero, en cultivos celulares, se ha demostrado que la integrina alfa- α -V(beta)- β -(3) funciona como receptor del virus, las integrinas son una superfamilia de proteínas adhesivas que consiste en heterodímeros (dos moléculas distintas) transmembranarios. ^{=(1, 19, 21)}

4. Cuadro clínico

Los síntomas en caso de afectación humana no son específicos, normalmente puede seguir un curso asintomático como lo demuestran hallazgos de anticuerpos específicos. ^{=(1, 17, 20)}

La transmisión sucede mediante el consumo de leche o productos lácteos de animales enfermos. Evidencias circunstanciales sugieren que los niños pueden enfermar por ingestión de leche cruda de vacas enfermas. No obstante, la infección clínica de los adultos



es rara y probablemente está asociada a una sensibilidad excepcional de origen desconocido. ^{=(1, 15, 23)}

La sintomatología en humanos se ha descrito causando fiebre, vómitos, dolores de cabeza y miembros, vértigos, espasmos gástricos, diarreas, trastornos de circulación, sequedad y calor en boca cuya mucosa se enrojece. Pasados un par de días, empiezan a aparecer ampollas pequeñas pero de aspecto normal. Estas pueden variar de tamaño, desde 2 a 4 mm. Dichas ampollas están rodeadas de un área pequeña de coloración rojiza. Aparecen generalmente, alas de la nariz, en la cara, en la boca, formando algunas ulceraciones poco profundas y dolorosas, en las palmas de las manos, extremos de los dedos, base de uñas, y dedos de los pies, en las plantas de los pies, en la mayoría de los niños en edad preescolar y en un 10 % de los adultos. Con menos frecuencia las vesículas aparecen, en las nalgas, en la parte superior de los brazos, en las piernas o en los genitales. Las vesículas al romperse forman costras finas que se recuperan o bien úlceras de difícil curación. No habiendo contaminación bacteriana de las vesículas, el paciente se restablece por completo en una o dos semanas. ^{=(1, 15, 17, 20, 23)}

5. Epidemiología

Ataca especialmente a los niños que empiezan a andar, aunque puede aparecer a cualquier edad. Esto ocurre particularmente cuando hace calor, normalmente en el verano o a principios del otoño. Las mujeres embarazadas deben evitar exponerse a la fiebre aftosa, ya que ésta puede causar una infección viral más grave en el niño que todavía no ha nacido y con ella, posibles defectos de nacimiento. Sin embargo el riesgo es pequeño, ya que se cree que la mayoría de las mujeres se han inmunizado contra esta enfermedad en las primeras etapas de la infancia. ^{=(1, 15, 20)}

El virus ha sido recuperado de las fosas nasales hasta 36 horas después de la exposición y ha sido aislado de las vesículas de casos humanos hasta 14 días después. El tipo de virus que se ha aislado con mayor frecuencia es el tipo O, luego el tipo C y raramente el serotipo A. El tipo A se presenta raramente en el hombre ya que de 21 casos de fiebre aftosa, se pudo tipificar 15, resultando 13 del tipo O y uno del tipo A y otro del tipo C.

Algunos de los hospederos de la fiebre aftosa son: bovinos, ovinos, caprinos, porcinos, todos los rumiantes salvajes. El hospedero accidental es el humano. ^{=(1, 18, 20)}

La fiebre aftosa se ha convertido en una enfermedad endémica de Europa y América, la fiebre aftosa afecta también a gran parte del África y el Asia. ^{=(1, 15, 18, 20)}

El brote de fiebre aftosa que afectó al Reino Unido el 2001 obligó a dar muerte a 6,000,000 de animales y causó pérdidas por 13 mil millones de euros, lo que causó un serio golpe a su economía. ^{=(1, 15, 18, 20)}

La XII resolución de los Países Miembros respecto a la fiebre aftosa (febrero 2001), publicó una lista de los países que se encuentran libres de fiebre aftosa Fig. Em-V.5, y consideró países de riesgo a Brasil, Bolivia, Paraguay, Colombia, Namibia y Sudáfrica. ^{=(1, 15, 18, 20)}

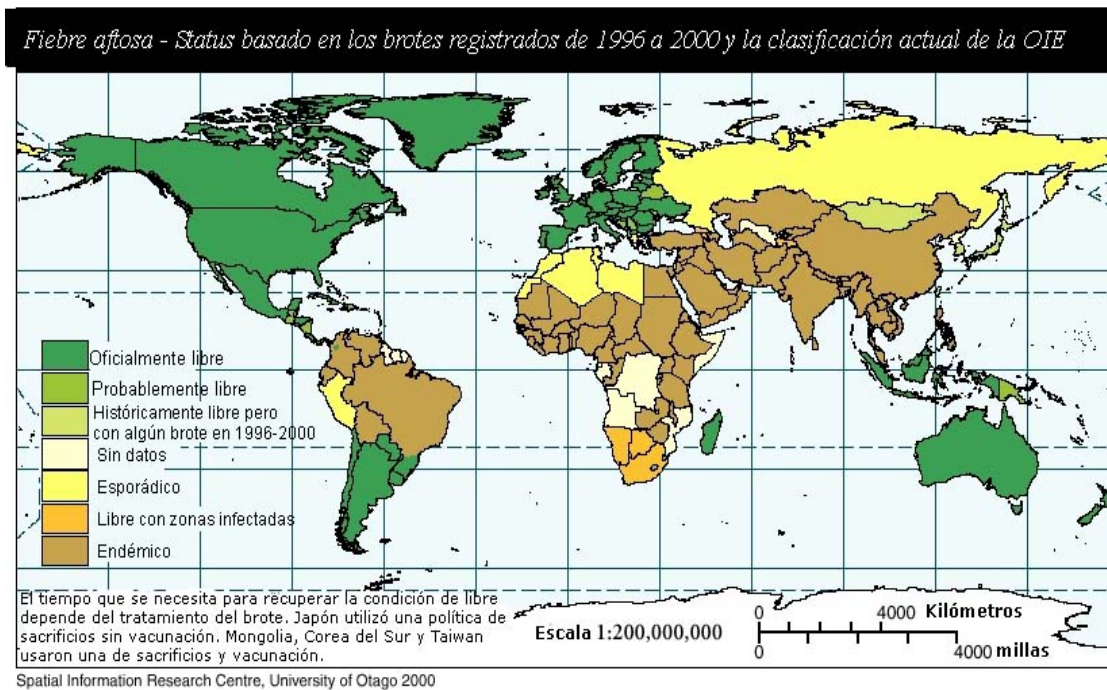


Fig. Em-V.5 Clasificación actual de la OIE de los países con fiebre aftosa.

6. Diagnóstico

Es fundamental el rápido diagnóstico y confirmación de los casos sospechosos. Para confirmar el caso inicial de la fiebre aftosa, se debe aislar e identificar al virus. Después de la confirmación, el diagnóstico puede hacerse por detección o del antígeno o del ácido nucleico o por pruebas de fijación de complemento (FC), Virus Neutralización (VN), precipitación en gel-agar, crecimiento diferencial en cultivos de tejidos o pruebas de ELISA. ^(22, 24)

En algunos países, se están validando pruebas serológicas que se realizan por técnicas automatizables, que discriminen anticuerpos vacunales de anticuerpos inducidos por infección natural. ^(1, 17, 22, 24)

El virus puede aislarse de las vesículas y otras muestras, por cultivo sobre líneas celulares como BHK-21. El temor a la fiebre aftosa está dado por su alta contagiosidad, su alta morbilidad y las consecuentes enormes bajas en la producción lechera y de carne. ^(1, 17, 24)

Diagnóstico Diferencial.

- Estomatitis vesicular
- Exantema vesicular
- Enfermedad vesicular del cerdo
- Peste bovina
- Lengua azul
- Peste de los pequeños rumiantes
- Fiebre catarral maligna



- Ectima contagioso
- Rinotraqueitis viral bovina
- Diarrea viral bovina.
- Fotosensibilización por intoxicación con plantas
- Dermatitis por contacto

Son algunas de las enfermedades que habría que descartar o diferenciar de la fiebre aftosa.
=(1, 6, 17, 22, 24)

7. Profilaxis y tratamiento

La mejor manera de hacer frente a la fiebre aftosa es la prevención. Para esto se deben tener los cuidados necesarios

en el manejo del ganado, mantener la limpieza y manejar adecuadamente a los individuos infectados y a los cadáveres que perecieron por esta enfermedad. También es importante que el ser humano tome precauciones y se haga pruebas de laboratorio a fin de averiguar si es portador de la enfermedad. El único medicamento recomendado es el paracetamol.

Los niños y los adolescentes no deben tomar aspirinas ya que su uso se ha asociado con un grave aunque raro trastorno cerebral y hepático llamado síndrome de Reye.

Si tiene llagas en la boca, evite comer o beber alimentos cítricos, salados o picantes.

Las mujeres embarazadas deben consultar con su médico antes de tomar cualquier medicamento sin receta médica. =(1, 15, 17, 21, 23, 24)



Bibliografía y direcciones electrónicas.

Parte 8:

Virus causantes de infecciones emergentes.

1. PATRICK R. MURRAY **Microbiología médica** 4ª edición editorial Elsevier. Madrid 2002.
12.<http://www.cdc.gov/ncidod/sars/espanol/factsheet.htm>
2. RAÚL ROMERO CABELLO. **Microbiología y parasitología humana** 2ª edición editorial panamericana. Bogota. 2000.
13.<http://www.monografias.com/trabajos14/hantavirus/hantavirus.shtml>
3. TINO F. SCHWARZ. **Imported virus infections**. Ed. Springer Wien New York. Australia 1996.
14.<http://www.cdc.gov/spanish/enfermedades/hantavirus.htm>
4. ALVERO RUÍZ M. **Epidemiología clínica investigación clínica aplicada** 1ª edición, Editorial Médica Panamericana. Bogotá, 2004
15.http://www.ceniap.gov.ve/ceniaphoy/articulos/ne/arti/molina_m/arti/molina_m.htm
5. S.E. LURIA. **Virología general**. Ediciones omega S.A. España, 1987.
16.<http://www.dgepi.salud.gob.mx/boletin/2001/sem32/edit32.pdf#search=%22Hantavirus%22>
6. LENNETTE EDWIN H. **Laboratory Diagnosis of viral infections**, (1999) Marcel Dekker Inc, USA.
17.<http://www.cenave.gob.mx/von/default.asp?id=211>
7. STEVEN SPECTER, **Clinical Virology Manual**, (2000), ASM Press, USA.
18.<http://www.cenave.gob.mx/von/default.asp?id=24>
- 8.<http://www.cdc.gov/ncidod/sars/index.htm>
19.<http://es.wikipedia.org/wiki/Glosopedia>
- 9.<http://pathmicro.med.sc.edu/virol/coronaviruses.htm>
20.http://images.google.com.mx/imgres?imgurl=http://www.colvet.es/Infovet/may01/ciencias_v/imagenes/art1/ov_cor.jpg&imgrefurl=http://www.colvet.es/Infovet/may01/ciencias_v/articulo1.htm&h=152&w=200&sz=18&hl=es&start=3&tbnid=510Wk4OdZKIV8M:&tbnh=79&tbnw=104&prev=/images%3Fq%3Dglosopedia%26svnum%3D10%26hl%3Des%26lr%3D%26sa%3DG
- 10.<http://www.rndsystems.com/home.aspx>
21.<http://farmacia.ugr.es/ars/pdf/219.pdf#search=%22glosopedia%22>
- 11.<http://www.cdc.gov/ncidod/sars/espanol/index.htm>



22.http://www.tuotromedico.com/temas/fiebre_aftosa.htm

23.<http://www.rlc.fao.org/prior/segalim/animal/aftosa/salud.htm>

24.<http://www.fmvz.unam.mx/fmvz/imavet/indices/v1n4a01.htm>

AP. Autoria propia
Kena Rodríguez Martín
Fernando Núñez Marrufo



Parte 9:

Virus causantes de infecciones transmitidos por vector.



Temas:

- I. Virus del Dengue.
- II. Virus de la Fiebre Amarilla.
- III. Virus que causan Encefalitis.
- IV. Virus de la Rabia.

Bibliografía y direcciones electrónicas.



1. Antecedentes Históricos

Los primeros relatos históricos sobre el dengue mencionan la isla de Java en 1779 y Filadelfia (EUA) en 1780, como los primeros lugares donde se reconocieron brotes de la enfermedad. En América, los relatos sobre esta dolencia datan de más de 200 años. En el siglo pasado ocurrieron grandes epidemias, coincidiendo con la intensificación del transporte comercial entre los puertos de la región del Caribe y el Sur de los Estados Unidos con el resto del mundo. En el siglo XX la primera epidemia de Dengue Clásico en América, comprobada por laboratorio, ocurrió en la región del Caribe y en Venezuela en 1963-64 asociándose al serotipo Den-3. ^{=(1, 16, 18)} En 1953-54 en Trinidad se aisló por primera vez el agente causal de tipo Den-2 a partir de casos no epidémicos. En 1977 el serotipo Den-1 fue introducido en América por Jamaica el que se diseminó por la mayoría de las islas del Caribe causando epidemias. El serotipo Den-4 fue introducido en 1981 y desde entonces los tipos 1, 2 y 4 han sido transmitidos simultáneamente en muchos países donde *Aedes aegypti* está presente. ^{=(1, 16, 18)}

En el Caribe co-circulan actualmente varios serotipos de Dengue, incluyendo el Den-3, introducido desde 1994 a partir de Nicaragua, el cual constituye un riesgo importante para la población americana, extensamente susceptible a esta variante. ^{=(1, 16, 18)}

La epidemia de Fiebre Hemorrágica de Dengue asociada al serotipo Den-2, que afectó a Cuba en 1981 (fig. Tv-I.1), fue la primera ocurrida fuera de las regiones del sudeste asiático y el Pacífico occidental. Este hecho ha sido considerado el evento más importante en la historia del Dengue en América. Dicha epidemia fue precedida por otra en el año 1977, con casos clínicos de presentación clásica ocasionados por el serotipo Den-1, que permaneció endémicamente por 4 años. En América del Sur la enfermedad se ha extendido en Perú, Venezuela, Brasil y otros países. En Brasil se han registrado miles de casos de Den-1 desde 1981 y de Den-2 desde 1990, configurándose un problema serio y creciente de Salud Pública. Aunque la incidencia de manifestaciones graves en la epidemia de Dengue y Fiebre Hemorrágica de Río de Janeiro en 1991 no fue muy elevada, se produjeron extensas epidemias de Dengue hemorrágico en Venezuela y posteriormente en 1997 en Cuba.

^{=(1, 16, 18)}

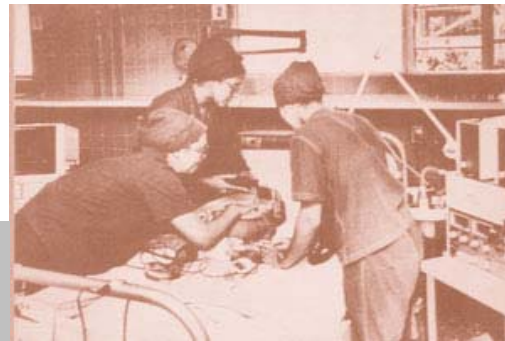


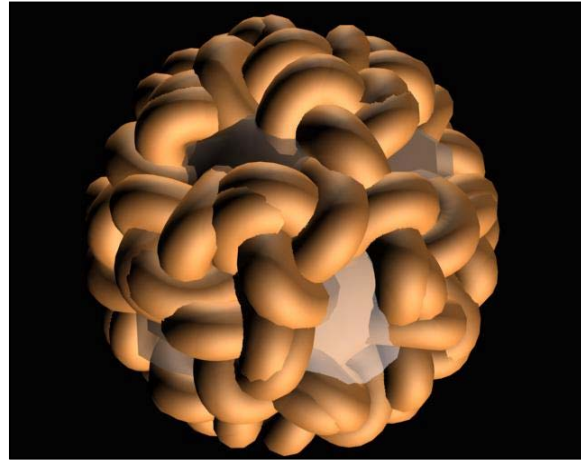
Fig. Tv-I.1. Epidemia de Fiebre Hemorrágica de Dengue en Cuba 1981. ⁼⁽¹⁸⁾




2. Descripción

=(1, 2, 3, 5, 9, 13, 18)

- Familia: Flaviviridae
- Género: Arbovirus
- 40-50 nm Ø
- Nucleo Icosahédrico
- Nucleocápside poliédrica de 25-35 nm
- Virus envuelto
- Cuatro tipos antigénicos
- DEN-1
- DEN-2
- DEN-3
- DEN-4)
- RNA monocatenario (+)
- Acción RNA policistrónico



 Véase:
Anim. Tv-I.2

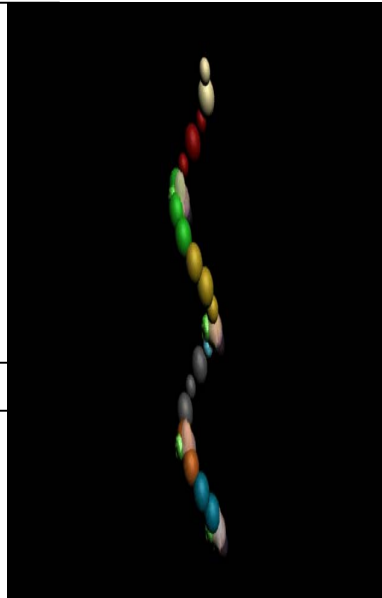
=(AP)


Proteínas de la nucleocápside
7 prot. no estructurales

- NS1
- NS2a
- NS2b
- NS3
- NS4a
- NS4b
- NS5

3 prot estructurales

- E (aglutinante)
- prM (membrana)
- C (cápside)



 Véase:
Anim. Tv-I.2

=(AP)



3. Patogénesis

La transmisión es indirecta, a través de los vectores biológicos (mosquito). El virus se transmite a un ser humano por medio de la saliva del mosquito hembra infectado. ^{=(1, 15, 18)}

La entrada del virus se inicia con la adsorción y la penetración en la célula hospedadora. Durante la adsorción la proteína E se une a receptores específicos de la célula diana. Estos receptores celulares específicos todavía no han sido identificados, pero estructuras como sulfatos de heparan y glicosaminoglicanos de la matriz extracelular podrían estar involucrados. ^{=(1, 15, 18)}

La penetración ocurre por endocitosis a través de dos mecanismos. En el primero, la endocitosis esta mediada por anticuerpos subneutralizantes y FcR de los monocitos humanos, y ocurre como consecuencia de segundas infecciones por serotipos distintos a través del mecanismo denominado ADA. ^{=(1, 15, 18)}

Este mecanismo también puede mediar la adsorción y el aumento de viriones en las células blanco. Receptores para C3 también pueden mediar la endocitosis del virus en la célula diana. En el segundo caso, la membrana plasmática se invagina formando inicialmente una vesícula endosomal alrededor del virus adherido a la célula, este tipo de endocitosis se le conoce como viropexis. En ambos casos, el virus queda finalmente dentro de una vesícula lisosomal, en la cual la envoltura viral se fusiona con la membrana vesicular. La fusión de membrana se da por el bajo pH, dando lugar a cambios conformacionales y exposición del dominio fusogénico de la proteína E dentro de la vesícula y termina con la liberación de la nucleocápside hacia el citoplasma. ^{=(1, 15, 18)}

Una vez que la nucleocápside es liberada al citoplasma, el material genético del virus queda expuesto a la maquinaria de traducción de la célula en el retículo endoplásmico y se inicia la replicación del virus. ^{=(1, 15, 18)}

Un segundo mosquito ingiere el virus junto con la sangre, y se replica en la zona embrionaria del tubo digestivo del mosquito y en otros órganos, e infecta las glándulas salivares y ahí lleva a cabo su replicación. Luego de 7 a 14 días ("tiempo de incubación extrínseco") puede infectar al hombre por nueva picadura del mosquito infectante, principalmente *Aedes aegypti*. Esta es una especie hematófaga diurna, con mayor actividad de picadura dos horas después de la puesta del sol y varias horas antes del amanecer. ^{=(1, 15, 18)}

No hay transmisión por contacto directo con una persona enferma, sus secreciones, ni por contacto con fuentes de agua o alimentos. ^{=(1, 15, 18)}

El tiempo intrínseco de transmisibilidad corresponde al de la viremia de la persona infectada. Comienza un día antes del inicio de la fiebre y se extiende hasta el 6 u 8 día de la enfermedad. ^{=(1, 15, 18)}

Mecanismo denominado ADA.

Según esta teoría, inmunoglobulinas específicas del tipo IgG en cantidades subneutralizantes no protegen frente a un segundo serotipo distinto al de la primera infección y por el contrario al reaccionar con el segundo serotipo forman complejos virus-anticuerpo que facilitan la entrada del virus a célula del linaje fagocito mononuclear a través de la unión del fragmento Fc de la inmunoglobulina y el FcR de la célula diana. ^{=(1, 15, 18)}



Para que ocurra este mecanismo, conocido como ADA, debe existir:

1- Anticuerpos de reactividad cruzada subneutralizantes, producidos durante la primera infección se unen a otra cepa durante la segunda infección.

2- los complejos neutralizados de virus infeccioso-anticuerpos deben unirse a FcR del macrófago.

En infecciones primarias, el virus se fusiona y penetra en los monocitos y macrófagos a través de receptores específicos en la superficie de estas células. ^{=(1, 15, 18)}

Mientras que en infecciones secundarias, el virus unido a anticuerpos subneutralizantes penetran indirectamente a la célula diana a través de FcR presentes en la superficie celular. Frente a esta agresión, el individuo responde inicialmente con una respuesta inmunológica inespecífica hacia el virus. Se ha encontrado, que células Asesinas Naturales (NK, Natural Killer) presentes en poblaciones de células mononucleares de sangre periférica de individuos infectados con el virus del Dengue, lisan mayor número de células infectadas que células no infectadas. ^{=(1, 15, 18)}

En infecciones secundarias, la presencia de anticuerpos anti-dengue aumentan la lisis celular por células NK a través del mecanismo conocido como citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. ^{=(1, 15, 18)}

La respuesta celular específica frente al virus Dengue se inicia con la activación de LT CD4+ durante la viremia y posteriormente con la activación de LT CD8+. En individuos con FHD por infecciones secundarias, se ha demostrado la presencia de LT CD4+/CD8+ de memoria y LT CD4+/CD8+ citotóxicos. Estos linfocitos pueden presentar un patrón de respuesta serotipo-específica o de reactividad cruzada para los 4 serotipos de virus dengue. ^{=(1, 15, 18)}

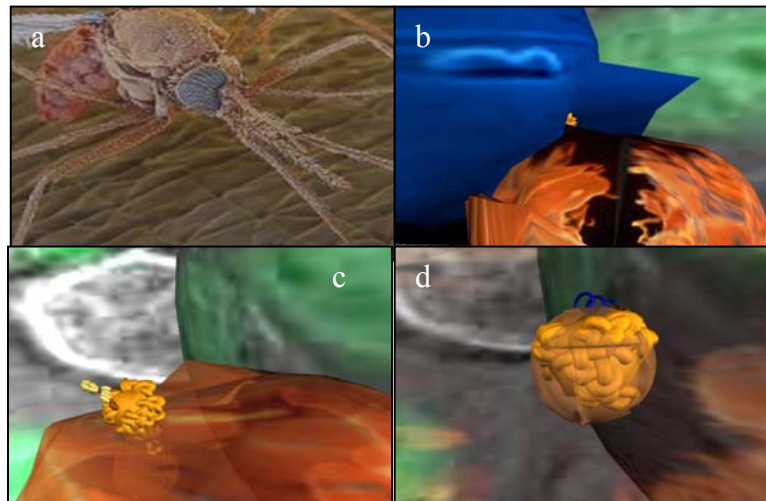


Fig. Tv-I.3. Inoculación del virus del dengue por la picadura del mosquito *aedes aegypti*(a), activación de células NK (b), infección secundaria (teoría del mecanismo ADA) formación del complejo (IgG-Virus) (c), formación de vesículas endosomales (d).

Anim. Tv-I.3.

=(AP)



4. Cuadro clínico

Las manifestaciones de la enfermedad del dengue están bien caracterizadas y se presentan bajo diferentes cuadros clínicos cuyo espectro incluye desde formas clínicamente inaparentes conocidos como dengue clásico o benigno (DC), hasta cuadros graves de dengue hemorrágico (FHD) y el síndrome del shock por dengue (SSD) que pueden finalizar con la muerte del paciente. ^{=(1, 7, 10, 14, 18)}

Dengue Clásico:

Las primeras manifestaciones clínicas son de inicio abrupto tras 2-7 días de incubación. ^{=(1, 7, 10, 14, 18)} Se caracterizan por fiebre elevada (39-40°C), cefaleas, mialgias intensas generalizadas y artralgias con dolor cervical y lumbar, anorexia, náuseas, vómitos y dolor abdominal. Los síntomas respiratorios (tos, rinitis, faringitis) son frecuentes. Se puede presentar una erupción cutánea máculo-papular, que aparece al comienzo de la fiebre o coincide con un segundo pico febril a los 3-5 días. Pueden observarse poliadenopatías, granulocitopenia, linfocitosis relativa y trombopenia. ^{=(1, 7, 10, 14, 18)}

Algunos de los aspectos clínicos dependen fundamentalmente de la edad del paciente. ^{=(1, 7, 10, 14, 18)}

El dolor abdominal generalizado ha sido observado más frecuentemente en niños (fig Tv.I.4a). ^{=(1, 7, 10, 14, 18)}

En adultos, al final del período febril se pueden presentar manifestaciones hemorrágicas de poca entidad, como epístaxis, petequias, gingivorragias, y en casos más raros hematemesis o hematurias. Si bien el dengue clásico es usualmente benigno y autolimitado, se asocia con gran debilidad física y algunas veces con una convalecencia prolongada, pudiendo estar presentes las manifestaciones hemorrágicas, que no son exclusivas de la entidad clínica llamada fiebre hemorrágica de dengue. ^{=(1, 7, 10, 14, 18)}

La enfermedad cursa con viremia precoz y breve (desde un día antes de los síntomas hasta 3-5 días después aproximadamente), lesiones de engrosamiento endotelial, edema e infiltración mononuclear en torno a los pequeños vasos. La fiebre dura aproximadamente 5 días, durante los cuales también está el período de contagio. ^{=(1, 7, 10, 14, 18)}

Fiebre Hemorrágica por Dengue:

El Dengue hemorrágico se define por un descenso del nivel de plaquetas por debajo de $100.000/\text{mm}^3$ y un aumento del hematocrito (hemoconcentración) mayor del 20% del valor basal. ^{=(1, 7, 10, 14, 18)}

Los síntomas iniciales son indistinguibles de los del dengue clásico, pero las manifestaciones hemorrágicas evolucionan rápidamente. Son leves en la mayoría de los casos (prueba del lazo positiva, petequias, epístaxis), pudiendo llegar a sufusiones hemorrágicas en piel, tubo digestivo, sistema nervioso, aparato urinario, o incluso serosas, con derrame pleural. ^{=(1, 7, 10, 14, 18)}



Fig Tv.I.4a. Cuadro de dengue clásico en niños. ^{=(14, 18)}



En los casos benignos o moderados, luego del descenso de la fiebre, el resto de los síntomas y signos retroceden. Generalmente los pacientes se recuperan espontáneamente o luego de la terapia de reposición hidroelectrolítica.

=(1, 7, 10, 14, 18)

En los casos graves, rápidamente o después de un descenso de la fiebre entre el 3 y el 7 día, el estado del paciente empeora repentinamente, presentándose cianosis, taquipnea, hipotensión, hepatomegalia, hemorragias múltiples y falla circulatoria.

=(1, 7, 10, 14, 18)

La situación es de corta duración, pudiendo llevar a la muerte en 12 a 24 horas (1 a 10% de los casos) o a la rápida recuperación luego del tratamiento antishock.

=(1, 7, 10, 14, 18)

Existe aumento de la permeabilidad vascular, hemoconcentración, trombocitopenia, y deplección del fibrinógeno (y del factor VIII, factor XII) con concentración elevada de sus productos de degradación. Hay ascenso del tiempo de protrombina, trombotoplastina y trombina. La albúmina sérica está disminuida, y se presentan albuminuria y leve ascenso de TGO y TGP.

=(1, 7, 10, 14, 18)

Las lesiones viscerales son de edema, extravasación sanguínea, necrosis e infiltración leucocitaria mononuclear.

=(1, 7, 10, 14, 18)

En las mujeres puede ocurrir un incremento en la cantidad o duración del periodo menstrual.

=(1, 7, 10, 14, 18)

Las alteraciones en los líquidos corporales pueden manifestarse en forma de acumulación de líquidos en diferentes partes del organismo.

=(1, 7, 10, 14, 18)

Esta presentación del dengue siempre deberá manejarse por un médico y generalmente en área hospitalaria, donde se valora si el manejo es ambulatorio u hospitalario.

=(1, 7, 10, 14, 18)



Fig Tv.I.4b. Cuadro de dengue Hemorrágico.

=(18)

Síndrome de choque por dengue:

Esta es la forma más grave de dengue, necesariamente requiere tratamiento hospitalario, ya que el sistema circulatorio del paciente se ve muy comprometido y pone en riesgo la vida.

=(1, 7, 10, 14, 18)

5. Epidemiología

La fiebre del dengue, que es endémica en muchas regiones tropicales y subtropicales, consiste en una enfermedad severa y de tipo gripal que enferma a más de 50 millones de personas y mata a 25,000 individuos al año. En el 2001 se notificaron en América 609 mil casos de Dengue, de los cuales 15 mil fueron de dengue hemorrágico. Las tasas de ataque variaron de 4.3 a 616 casos por cada 100 mil habitantes en el 2003.

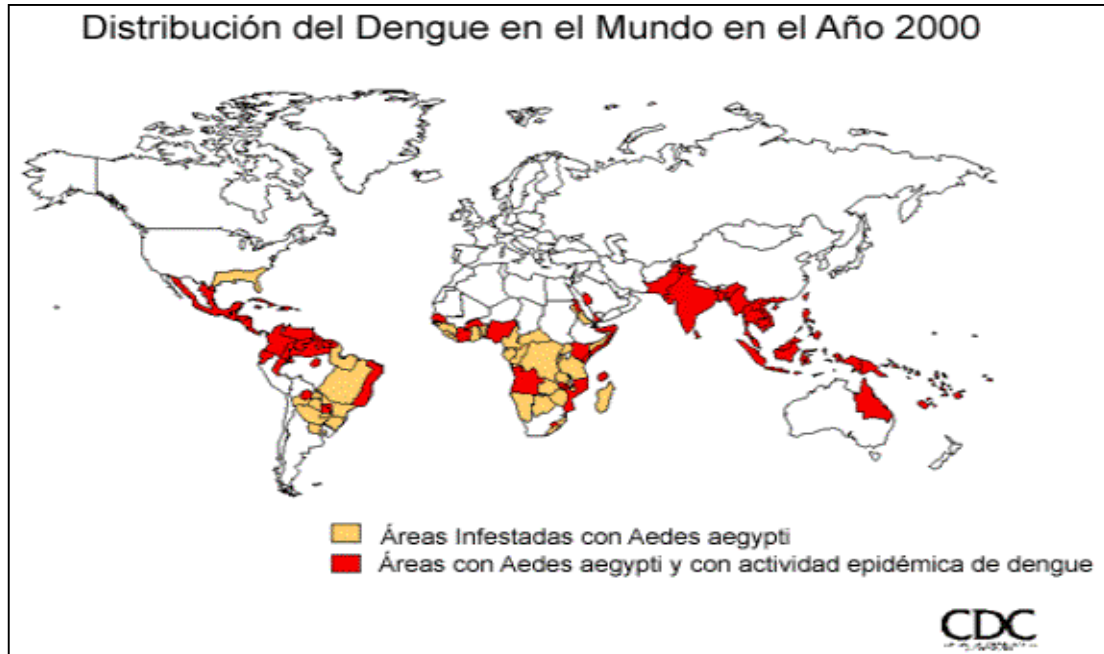
=(1, 3, 4, 9, 12, 14, 17, 18)

El primer informe de casos de dengue hemorrágico en América fue en Cuba en 1981, donde se aisló el virus DEN-2, totalizó 344,203 casos notificados, de los cuales 10,312 fueron graves, con 158 defunciones.

=(1, 3, 4, 9, 12, 14, 17, 18)



Fig. Tv-I.5. Distribución mundial de dengue. ⁼⁽¹⁸⁾



En el caso de Venezuela, la transmisión de los serotipos 1, 2 y 4, entre octubre de 1989 y abril de 1990, motivaron 8,619 casos notificados, con 117 defunciones y presencia comprobada de casos de fiebre hemorrágica de dengue. ^{=(1, 3, 4, 9, 12, 14, 17, 18)}

Una epidemia de dengue, representa más allá de la morbilidad y eventual mortalidad de las formas complicadas, un severo golpe a la actividad y producción de los países o ciudades que la padecen; gran parte de la población activa queda paralizada durante las etapas de estado y convalecencia de la afección. Algunas de las cifras alcanzadas por diferentes países que cursaron estas situaciones: Brasil en 1987 con 89,394 casos o México con 51,406 en 1980. ^{=(1, 3, 4, 9, 12, 14, 17, 18)}

En la tabla. Tv.1, se muestran los estados con mayor y menor riesgo en contraer dengue en la república mexicana. ^{=(9, 17, 18)}

Tabla. Tv-1

Bajo riesgo	Alto riesgo	
Baja	Sonora	Guerrero
California	Nuevo León	Oaxaca
Chihuahua	Tamaulipas	Chiapas
Durango	Sinaloa	Tabasco
Zacatecas	Veracruz	Campeche
Aguascalientes	Nayarit	Yucatán
Guanajuato	Jalisco	Quintana Roo
Querétaro	Colima	
Tlaxcala	Michoacán	
D.F		



A partir de 1984 se registraron casos de dengue hemorrágico en el país, siendo Nuevo León, Tamaulipas, Veracruz, Colima y Guerrero los estados más afectados.
=(1, 3, 4, 9, 12, 14, 17, 18)

Los primeros casos de dengue hemorrágico identificados en la República Mexicana, se presentaron en San Luis Potosí, situación que prevaleció durante dos años; sin embargo, la frecuencia de esta enfermedad se incrementa en número de casos y en extensión territorial a partir de 1990. =(1, 3, 4, 9, 12, 14, 17, 18)

De 1994 a la fecha se ha realizado el seguimiento de los movimientos virales del Dengue por serotipos. La presencia de los diversos serotipos de Dengue en el país incrementa el riesgo a padecer esta enfermedad. =(1, 3, 4, 9, 12, 14, 17, 18)

El serotipo D-1.

- Desde 1994 no se detectaba asociado a brotes.
- En 2002 se detecta en Centroamérica.
- En 2002 reaparece en Yucatán.

El serotipo D-2.

- 1999 en Chiapas.
- 2000 en Veracruz y Oaxaca.
- 2001 en Guerrero y Península de Yucatán.
- 2002 en el Pacífico Occidental y en México, Tamaulipas, Hidalgo y Coahuila.

El serotipo D-3.

- En 1999 casi desaparece.
- En 2002 reaparecen brotes asociados en diversos estados. =(1, 3, 4, 9, 12, 14, 17, 18)

6. Diagnóstico

El trabajo diagnóstico de laboratorio en relación al dengue tiene por finalidad:

- Confirmar la enfermedad.
- Identificar los serotipos circulantes.
- Determinar los niveles de transmisión de la infección por medio de encuestas seroepidemiológicas. =(1, 6, 8, 11, 18)

En las áreas con epidemias estudiadas y en curso, o con elevada endemicidad, no es necesario el estudio de laboratorio de todos los casos. La actividad de laboratorio se dirige a la vigilancia de la difusión en nuevas áreas o a la aparición de nuevos serotipos, a la confirmación de los casos graves o fatales y al apoyo a las encuestas seroepidemiológicas.
=(1, 6, 8, 11, 18)

Confirmación.

La confirmación de laboratorio de un caso de dengue se hace por:

- Aislamiento del virus o identificación de sus antígenos o ácidos nucleicos a partir del suero del paciente o en muestras de necropsia.
- Demostración de seroconversión (aumento de 4 veces o más en los títulos de IgG) en sueros pareados con intervalo de 14 a 21 días, o detección de IgM específica (a partir del 7º día de enfermedad) en presencia de una situación clínica y epidemiológica compatible.
=(1, 6, 8, 11, 18)



Aislamiento.

El aislamiento viral se realiza a partir de sangre, derivados u otros tejidos en:

a) Cultivos celulares eucariotas, que pueden ser de mosquito (clona C6/36 de *A. albopictus*) o de vertebrados. En estos últimos, a diferencia de los primeros, es posible observar efecto citopático a partir de los 5-14 días de inoculación. En cualquier caso, la identificación viral debe completarse sobre los cultivos por inmunofluorescencia, neutralización u otras reacciones. ^{=(1, 6, 8, 11, 18)}

b) Ratones recién nacidos o mosquitos susceptibles, no vectores, por vía intratorácica.

La muestra de sangre para aislamiento viral debe ser obtenida en el período de viremia entre el 1° y el 5° día de la enfermedad. La investigación de antígenos o ácidos nucleicos virales por inmunofluorescencia, inmunohistoquímica, sondas marcadas o PCR no se utiliza de rutina. ^{=(1, 6, 8, 11, 18)}

Investigación.

La investigación de IgM específica antiviral es un ensayo que se puede realizar precozmente, aunque no es altamente sensible ni específico. Se realiza por ELISA y puede ser positiva por 2 a 3 meses. ^{=(1, 6, 8, 11, 18)}

La demostración de seroconversión puede hacerse por IF, fijación de complemento, neutralización, inhibición de la hemoaglutinación (IHA) o ELISA. ^{=(1, 6, 8, 11, 18)}

El método de referencia, sensible y específico, es el de neutralización. En encuestas seroepidemiológicas se utilizan el ELISA o la Inhibición de la Hemaglutinación, que es un ensayo económico y sencillo, que detecta anticuerpos de aparición precoz y persistencia prolongada. ^{=(1, 6, 8, 11, 18)}

Diagnósticos diferenciales.

Dengue clásico

- Influenza
- Rubeola
- Sarampión
- Enterovirus
- Tifoidea
- Leptospirosis
- Hepatitis viral
- Otras Arbovirosis. ^{=(1, 6, 8, 11, 18)}

Dengue Hemorrágico

- Sepsis bacteriana
- Meningococemia
- Leptospirosis
- Hepatitis
- Otras fiebres hemorrágicas virales. ^{=(1, 6, 8, 11, 18)}



7. Profilaxis y tratamiento

No hay vacuna disponible contra el dengue, las acciones deben estar guiadas por encuestas y vigilancia de distribución y prevalencia de los vectores. ^{=(1, 10, 18)}

En la casa.

Si vive en áreas donde hay mosquitos, procurar tener mosquitero o tela protectora en todas las puertas y ventanas, revisar que los mosquiteros se encuentren en buenas condiciones para evitar la entrada de moscos a la vivienda. ^{=(1, 10, 18)}

Procurar no tener estancamientos de agua en macetas, floreros, corcholatas, llantas, tinas, tinacos, pues ahí es donde se reproduce el mosquito. ^{=(1, 10, 18)}

Es posible estimular la presencia de depredadores: artrópodos, peces y otros seres vivos y regular la vegetación. Se encuentran en ensayo las técnicas de modificación genética de los mosquitos para orientar la prevalencia de poblaciones incompetentes para la transmisión de los virus. ^{=(1, 10, 18)}

Permita que los trabajadores de la salud entren a verificar su casa para evaluar si existen criaderos potenciales y atienda las recomendaciones específicas de acuerdo a su vivienda. ^{=(1, 10, 18)}

En la calle.

No tire basura en la calle, ya que en ésta se puede estancar un poco de agua y servir para que el mosco ponga ahí sus huevos, favoreciendo la presencia de los moscos cerca de su hogar. ^{=(1, 10, 18)}

Recomendaciones generales para prevenir la picada del mosquito.

- Aplique repelente contra insectos en poca cantidad a la piel expuesta. Un repelente efectivo contiene entre 20% a 30% DEET (N,N-diethyl-m-toluamida). DEET en concentraciones altas (más de 30%) puede causar efectos secundarios, particularmente en niños; evite productos que contengan más de 30% DEET. Use aerosoles en espacios abiertos para evitar la inhalación.
- Ya que los repelentes pueden irritar los ojos y la boca, evite aplicar repelente en las manos de los niños.
- Rocíe su ropa con repelentes que contengan "permetrina" o "DEET" ya que los mosquitos pueden picar a través de la ropa de tela fina.
- Use camisas de manga larga y pantalones largos siempre que se encuentre en exteriores.
- Cuando utilice un insecticida o repelente de insectos, asegúrese de leer y seguir todas las instrucciones del fabricante.

NOTA: La vitamina B y los artefactos con ultrasonido NO son efectivos en prevenir las picadas de mosquito. ^{=(1, 10, 18)}

Tratamiento.

Pacientes con dengue sintomático, NO deben usarse salicílicos, debido a los efectos anticoagulantes de la aspirina pudieran agravar la tendencia a sangrar. ^{=(1, 10, 18)}



Prevención y tratamiento del Shock.

- Hidratación oral.
- Rehidratación parenteral si se presenta: intolerancia a la vía oral, deshidratación moderada o grave, hematocrito en aumento o derrames cavitarios.
- Los corticoides no demostraron ser efectivos.
- Los antibióticos no están indicados.
- Realizar transfusiones si hay hemorragias incontroladas. ^(1, 10, 18)



II. Virus de la Fiebre Amarilla

1. Antecedentes Históricos

Las primeras epidemias de fiebre amarilla fueron descritas, durante el siglo XVI, en los puertos del caribe, probablemente introducidas por el comercio de esclavos. Carlos J. Finlay, en 1881, plantea por primera vez la hipótesis de que un mosquito transmite la fiebre amarilla. Posteriormente, en 1901 Walter Reed comprueba que la fiebre amarilla era transmitida por el mosquito *Aedes aegypti*. (fig. Tv-II.1). ^{=(1, 27)}

La historia primitiva de la fiebre amarilla, a pesar de que los datos que se refieren a los primeros 150 años y después del descubrimiento de América son escasos y vagos, nos permite establecer una relación muy plausible entre las primeras epidemias indudables de fiebre amarilla descritas por Du Tertre y Cogolludo en la cuarta década del siglo XVII y las anteriores descritas con los nombres de "plaga", "pestitencia" y "fiebres malignas" que generalmente atacaban a los españoles recién llegados a Santo Domingo y Veracruz. Antes del descubrimiento de las Américas se conocía ya la fiebre amarilla, entre los mexicanos con el nombre de *cocolitzle*; entre los mayas de Yucatán con el de *xekik* (vómito de sangre) y entre los caribes con el de *poulicantina*. ^{=(1, 27)}

La propagación de la infección por lo general no se limitaba al litoral como sucedía en las costas de Veracruz, esta diferencia se debe a la geografía peculiar del territorio mexicano por una parte y por otra a la circunstancia de que modorra o enfermedad del cocolitzle, lo mismo que nuestra moderna fiebre amarilla, solo es transmisible dentro de límites moderados de altitud sobre el nivel del mar. ^{=(1, 27)}

México difiere de otros lugares, por el hecho de que sus costas del Atlántico se componen de una franja relativamente estrecha de tierras bajas detrás de la cual se levanta un muro continuo de tierras altas que ya están más allá del alcance de dichas pestilencias. ^{=(1, 27)}

El dato más importante que se ha encontrado para relacionar las epidemias precolombinas que sufrían los aborígenes con las que después atacaban a los invasores españoles se encontró en las crónicas de Herrera, que fueron publicados en 1599, o sea, 8 años después de la conquista de México. ^{=(1, 27)}



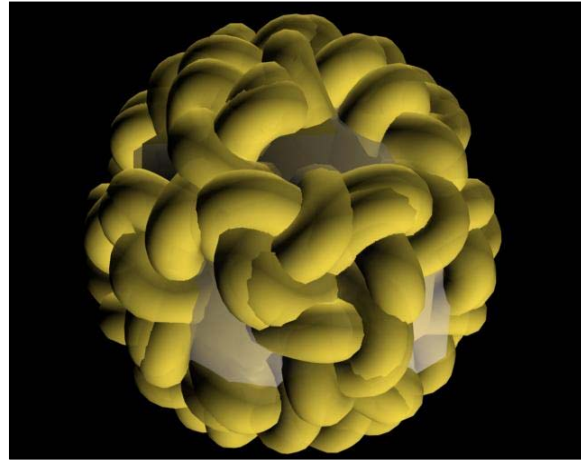
Fig. Tv-II.1. Mosquito *Aedes aegypti*. ⁼⁽¹³⁾




2. Descripción

=(1, 2, 3, 27)

- Familia: Flaviviridae
- Género: Arbovirus
- 40-50 nm de diámetro
- Nucleo Icosahédrico
- Nucleocápside poliédrica de 25-35 nm
- Virus envuelto
- La envoltura tiene peplómeros (glicoproteína E) y pequeñas proteínas de membrana
- RNA monocatenario (+)



 Véase:
Anim. Tv-II.2

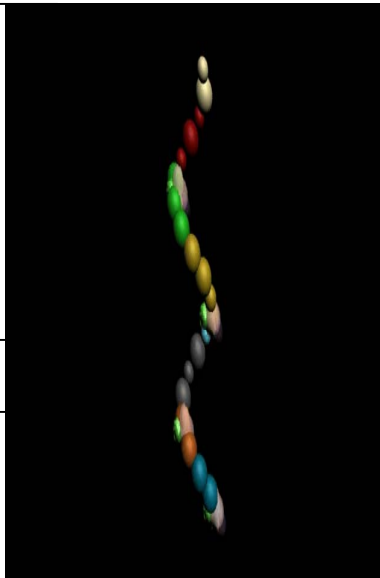
=(AP)


Proteínas de la nucleocápside 7 prot. no estructurales

- NS1
- NS2a
- NS2b
- NS3
- NS4a
- NS4b
- NS5

3 prot estructurales

- E (aglutinante)
- prM (membrana)
- C (cápside)



 Véase:
Anim. Tv-II.2

=(AP)



3. Patogénesis

La infección es mantenida por transmisión en un ciclo selvático entre primates cuyo vector es un mosquito del género *Haemagogus* en América del Sur y *Aedes africanus* en África. En esta etapa el hombre es ocasionalmente infectado en viajes a la selva. En el ciclo urbano de transmisión, el virus es transmitido desde un humano infectado a un susceptible a través de la picadura del mosquito hembra *Aedes aegypti*, la cual se alimenta durante el día y se encuentra preferentemente en zonas urbanas. ^{=(1, 27)}

Por experimentos en monos, se sabe que en ellos el proceso infeccioso se desarrolla con mayor rapidez que en el humano. El virus de la fiebre amarilla, entra por piel (picadura de un mosquito) y se replica en el hígado, que es el órgano más afectado. Microscópicamente se aprecia una necrosis por coagulación, en los hepatocitos, con preservación de las células que rodean las venas centrales y de los espacios portales (necrosis de la zona intermedia en los casos benignos y de casi todo el lobulillo en la infección grave). Se producen depósitos hialinos intracelulares, llamados cuerpos de Torres y los depósitos de pigmentos en las células de Kupffer, llamados cuerpos de Villela. La hialinización completa del citoplasma de las células necróticas produce los llamados cuerpos de Councilman; formaciones hialinas redondas que a veces se observan dentro del contorno de las células necróticas, aunque en muchos sitios se han expulsado hacia los sinusoides adyacentes. Se conserva completo el armazón de reticulina de la glándula y la inflamación total es escasa o nula. ^{=(1, 27)}

Las alteraciones de las pruebas de la función hepática indican daño hepatocelular, pero sin características específicas que sugieran el diagnóstico. El daño del retículo endotelial y de la función biosintetizadora del hígado, son la causa, al menos en parte, de los trastornos hemostáticos, cardiovasculares, metabólicos y neurológicos que acompañan a la enfermedad. Las manifestaciones hemorrágicas pueden ser muy graves en la fiebre amarilla. Una característica es la hematemesis con aspecto de pozo de café, "vómito negro", que define a la entidad. El laboratorio clínico revela la prolongación de los tiempos de protrombina, parcial de tromboplastina y de coagulación. La reducción de la concentración de los factores de la coagulación, sintetizados por el hígado, puede ser inferior al 25% del valor normal. La disminución de las concentraciones del factor VIII, del fibrinógeno, la trombocitopenia y la degradación de la fibrina sugieren una coagulación intravascular diseminada (Anim. Tv-II.3). ^{=(1, 27)}

La disfunción renal se manifiesta en los casos graves, por albuminuria y oliguria; en los casos leves ocurre una hiperazoemia. Ciertos pacientes que sobreviven a la fase hepática aguda de la enfermedad, mueren posteriormente a consecuencia de una necrosis tubular aguda o de alguna de sus complicaciones. ^{=(1, 27)}

La afección cardiovascular es condicionada por compromiso del miocardio, manifestándose por bradicardia sinusal, que se evidencia electrocardiográficamente por prolongación del PR y QT. La bradicardia sinusal refleja la existencia de lesiones en el nodo sinoauricular y en el haz de His. La existencia de hipotensión asociada a bradicardia sinusal puede precipitar un estado de choque. En la fase de convalecencia ocurren decesos, atribuidos a arritmias o insuficiencia cardíaca. ^{=(1, 27)}

La encefalopatía que sobreviene en la etapa final, generalmente es consecuencia de los trastornos metabólicos y del edema cerebral ocasionado por insuficiencia hepática aguda. ^{=(1, 27)}



4. Cuadro clínico

Luego de que una persona es picada por un mosquito infectado y después de un período de incubación de 3 a 6 días, la mayoría de las personas se considera sospechosa de haber sido infectada por el virus de la fiebre amarilla, a una persona que ha permanecido con un cuadro de fiebre durante 7 días, presentó ictericia (piel, ojos y demás membranas mucosas amarillentas), manifestaciones hemorrágicas y sea residente o haya visitado en los últimos 15 días una zona donde se presentaron casos de transmisión del virus, independientemente de que se encuentre vacunada. En este caso, deberá acudir al centro médico más cercano y a través de un conjunto de pruebas de laboratorio, se determinará si realmente ha sido infectado por el virus de la fiebre amarilla. ^{=(1, 14, 19, 27)}

Aunque la fiebre amarilla puede afectar individuos de todas las edades, los ancianos presentan un riesgo mayor de infección severa y los síntomas generalmente evolucionan entre 3 y 6 días después de la picadura del mosquito. ^{=(1, 14, 19, 27)}



Fig. Tv-II.4. Ictericia causada por virus de la fiebre amarilla. ⁼⁽¹⁹⁾

La fiebre amarilla se puede dividir en tres etapas:

- **Etapas temprana.** De 3 a 4 días de duración, hay presencia de fuerte viremia. La sintomatología de este periodo es fiebre, malestar general, cefalea, fotofobia, artralgias (especialmente en las rodillas), náusea, vómito, vértigo, irritabilidad y ansiedad. Al examen físico se halla con apariencia tóxica, hiperemia de piel, congestión de conjuntivas, encías y cara; epigastralgia y hepatomegalia dolorosa. La lengua tiene como característica un rojo intenso en la punta y bordes, con un área central blanca. La temperatura puede mantenerse en 39°C a 40°C al menos por 3 días, pero se ha considerado un signo de mal pronóstico si posterior éste día inicia elevaciones por encima de 41°C. Entre 48 y 72 horas de inicio de la enfermedad, ocurre una elevación de las transaminasas, precediendo a la aparición de la ictericia, su persistencia es predictor de severidad de disfunción hepática tardía. ^{=(1, 14, 19, 27)}
- **Período de remisión.** Este período puede ser a veces no tan obvio por ser muy breve. En caso de abortar la infección, el paciente se recupera en ésta fase. Así muchos casos permanecen anictéricos, siendo casi imposible reconocerlos, excepto en epidemias. No se conoce con precisión qué porcentaje de pacientes infectados con fiebre amarilla desarrollan verdaderas infecciones clínicas versus infecciones abortivas anictéricas. Aproximadamente el 15% de las personas infectadas con el virus de la fiebre amarilla desarrollan una enfermedad moderada a severa caracterizada por ictericia. ^{=(1, 14, 19, 27)}
- **Período de intoxicación.** Entre el tercer y sexto día de inicio de la enfermedad, caracterizado por fiebre, bradicardia, náusea, vómito, epigastralgia, ictericia, oliguria, y signos de hemorragia. Los virus desaparecen de la sangre y emergen anticuerpos. El cuadro clínico refleja falla orgánica multisistémica con compromiso hepático, renal y cardiovascular. ^{=(1, 14, 19, 27)}

El compromiso del sistema nervioso central incluye delirio, convulsiones, estupor y coma. En varios casos, el líquido cefalorraquídeo puede tener elevada la presión intracraneana con hiperproteíorraquia pero sin presencia de células inflamatorias. La verdadera encefalitis por virus de la fiebre amarilla es inespecífica, debido a que en pocos casos reportados predomina la parálisis, neuritis óptica y parálisis de pares craneanos. ^{=(1, 14, 19, 27)}



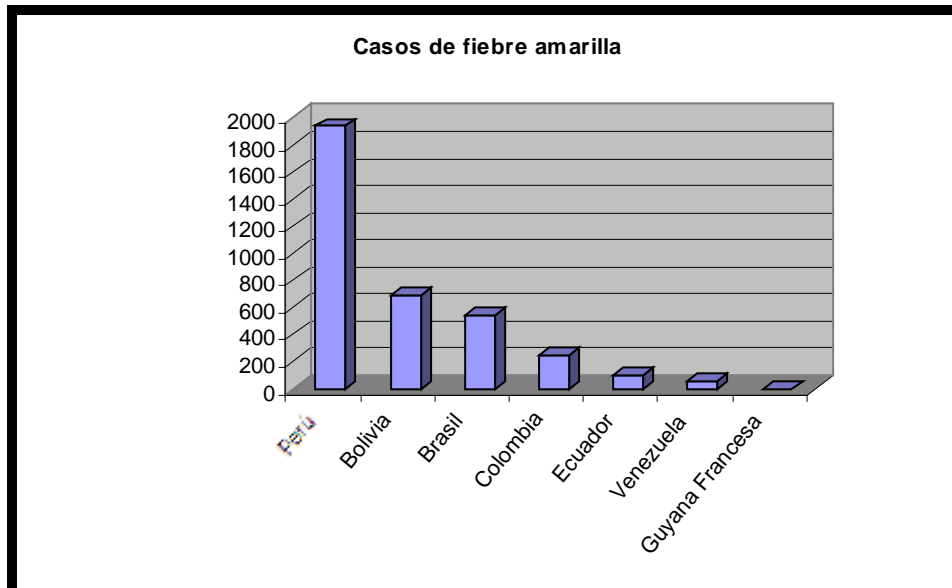
El 30% de los individuos mueren, siendo mayor la mortalidad en menores de 10 años.
=(1, 14, 19, 27)

5. Epidemiología

La distribución es principalmente en las zonas tropicales del África como Angola, Benin, Burkina Faso, Camerún, República Democrática del Congo, Gabón, Gambia, Gana Guinea, Liberia Nigeria, Sierra Leona y Sudán y en América Latina en Perú, Brasil, Bolivia, Venezuela, Colombia, Ecuador y Guyana Francesa. Anualmente se producen alrededor de 200,000 casos en el mundo, la mayoría en África. =(1, 3, 4, 12, 14, 19)

En América del Sur, el período comprendido entre 1985 y septiembre de 2004 se han notificado a la OPS un total de 3,559 casos de fiebre amarilla que dejaron un saldo de 2,068 defunciones. =(1, 3, 4, 12, 14, 19)

Gráfico.Tv.1. Casos de fiebre amarilla en Sudamérica



El mayor número de casos se registró en 1995, y se debió a un extenso brote en la región occidental del Área Andina del Perú. En 1998, el número de casos volvió a aumentar, esta vez como resultado de brotes en el Perú, Bolivia y el Brasil. Entre 1999 y 2002 hubo una importante disminución de los casos de fiebre amarilla, observándose casos aislados y brotes limitados. Ello se explica en parte por la estrategia de intensificación de la vacunación contra la fiebre amarilla en áreas enzoóticas puesta en práctica por el Brasil y Bolivia. En 2003 se observó un incremento de la incidencia de esta enfermedad debido a la aparición de brotes en el Brasil y el Perú, y a un extenso brote registrado en la frontera entre Colombia y Venezuela. =(1, 3, 4, 12, 14, 19)



6. Diagnóstico

Diagnóstico indirecto (serología).

El diagnóstico se hace mediante la identificación de anticuerpos específicos para fiebre amarilla, IgM e IgG.

Se han desarrollado diferentes técnicas de ELISA. La IgM aparece después de la primera semana de iniciado los síntomas y su presencia constituye diagnóstico definitivo de enfermedad. El diagnóstico mediante IgG requiere del aumento de cuatro veces los títulos en dos muestras de sangre consecutiva. Este criterio es válido en aquellas personas que viven en zonas endémicas. ^{=(1,6)}

Bajo ciertas condiciones de campo, la detección de antígenos por el método de ELISA tiene una sensibilidad del 69% y una especificidad del 100% comparada con el aislamiento viral en cultivo celular AP61. Sin embargo estos anticuerpos presentan reacción cruzada con otros flavivirus como dengue y encefalitis japonesa. Otros métodos de diagnóstico serológicos incluyen fijación de complemento, inhibición de la hemoaglutinación y anticuerpos neutralizantes. ^{=(1,6)}

Diagnóstico directo.

- Aislamiento viral. El virus de fiebre amarilla puede ser cultivado en líneas celulares específicas (Vero, SW13, BHK-21, AP61) o en cerebro de ratón lactante. ^{=(1,6)}

Se aísla de la sangre durante la primera semana de la enfermedad, después de ésta es difícil puesto que disminuye considerablemente la viremia. Esto es concomitante con la aparición de IgM específica. ^{=(1,6)}

- PCR. Este método diagnóstico amplifica el genoma viral en sangre y tejidos. Su máximo rendimiento en sangre es durante la primera semana de síntomas, coincidiendo con una mayor viremia. Su utilidad es detectar el genoma viral en muestras clínicas que son negativas para aislamiento viral. ^{=(1,6)}

Diagnóstico hispatológico.

- En caso de muerte de una persona presuntamente afectada de fiebre amarilla, se debe realizar la viscerotomía hepática. La muestra de hígado obtenida debe tener por lo menos 1 centímetro cúbico.

- De preferencia, la muestra de hígado se debe obtener dentro de las primeras 8 horas que siguen a la muerte. Cuanto más tardía es la obtención de la muestra, mayor es la posibilidad de que se produzca autólisis en el material, dificultando la interpretación por el patólogo.

- La muestra se debe mantener en formalina al 10%, en un volumen de líquido 10 veces superior al del tamaño de la muestra obtenida.

- Esta muestra se debe mantener a temperatura ambiente. Nunca deberá congelarse. ^{=(1,6)}

Diagnóstico diferencial.

Las distintas formas clínicas de la fiebre amarilla también pueden identificarse en otras enfermedades febriles que evolucionan con ictericia, manifestaciones hemorrágicas o ambas. En la Región de las Américas las principales enfermedades que deben considerarse en el diagnóstico diferencial de la fiebre amarilla son:

Leptospirosis, Malaria grave, Hepatitis virales, especialmente la forma fulminante de la hepatitis B y la hepatitis por virus delta, Fiebre hemorrágica por virus dengue y fiebres hemorrágicas boliviana, argentina y venezolana. ^{=(1,6)}



7. Profilaxis y tratamiento

Prevención. Las medidas de prevención contemplan la protección frente a picadura de mosquito como el uso de pantalones y camisas manga larga, evitar el uso de perfumes y usar repelente de mosquitos que contengan DEET en concentraciones variables de acuerdo a la edad de las personas.

=(1, 19, 20)

Vacuna. La vacuna contra la fiebre amarilla contiene virus atenuado, es eficaz, segura y se utiliza hace más de 60 años para la inmunización activa de niños y adultos contra la infección por el virus de la fiebre amarilla (fig. Tv-II.7). Confiere inmunidad duradera, quizá para toda la vida. Son vacunas liofilizadas y termoestabilizadas obtenidas en huevos embrionados de pollo exentos de agentes patógenos específicos. Cada dosis debe contener como mínimo 1,000 DL50 (dosis letal 50%) en ratones, o su equivalente en unidades formadoras de placas (UFP), que cada laboratorio productor debe determinar. =(1, 19, 20)

La vacuna contra la fiebre amarilla no se debe administrar:

- A personas con enfermedades febriles agudas, con compromiso de su estado general de salud.
- A personas con antecedentes de hipersensibilidad a los huevos de gallina y sus derivados.
- A mujeres embarazadas, salvo en situación de emergencia epidemiológica y siguiendo recomendaciones expresas de las autoridades de salud.
- A personas inmunodeprimidas por enfermedad (por ejemplo, cáncer, leucemia, SIDA, etc.) o por medicamentos.
- A menores de 6 meses (consultar el prospecto del laboratorio de la vacuna).
- A personas de cualquier edad que padezcan alguna enfermedad relacionada con el timo.

=(1, 19, 20)

Precauciones:

- La vacuna contra la fiebre amarilla se puede administrar a pacientes infectados por el VIH, pero solamente a los asintomáticos, que no presentan todavía el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, o según el criterio médico.
- Por razones teóricas, no se recomienda la administración de la vacuna contra la fiebre amarilla a mujeres embarazadas; sin embargo, no hay pruebas de que cause anomalías en el feto. Para tomar la decisión de vacunar, debe evaluarse el riesgo epidemiológico frente al riesgo de desarrollo de la enfermedad en este grupo. =(1, 19, 20)

En 1986, la OPS recomendó como tratamiento de casos graves de fiebre amarilla una terapia de apoyo que incluye: mantenimiento nutricional y prevención de la hipoglicemia; succión nasogástrica para evitar la distensión gástrica, y aspiración; tratamiento de la hipotensión con reemplazo de líquidos y si fuese necesario, drogas vasoactivas, administración de oxígeno, corrección de la acidosis metabólica, tratamiento de la hemorragia con plasma fresco congelado, diálisis, si está indicada por falla renal, y tratamiento de infecciones secundarias con antibióticos. =(1, 19, 20)



La administración temprana de ribavirina ha resultado beneficiosa en algunos casos. Estas recomendaciones siguen vigentes. ^(1, 19, 20)
En los casos leves, el tratamiento es sintomático. No se deben emplear salicilatos porque pueden producir hemorragias. ^(1, 19, 20)





III. Virus que causan encefalitis

1. Antecedentes Históricos

Se define como proceso no supurativo del parénquima cerebral asociado casi siempre a inflamación de las meninges, con un amplio margen de manifestaciones clínicas

y patológicas. Se pueden dividir en encefalitis primarias por afección inicialmente cerebral y secundarias a complicaciones sistémicas. ^{=(1, 27)}

No todo los tipos de los virus de la encefalitis son transportados por mosquitos. Sin embargo, los mosquitos son portadores de por lo menos dos tipos de los virus de la encefalitis que causan enfermedades humanas. La encefalitis de La Crosse (California) es normalmente una infección en ardillas; en humanos afecta mayormente a niños. La encefalitis de St. Louis es una infección en pájaros salvajes; en humanos afecta mayormente a adultos de edad avanzada. ^{=(1, 27)}

2. Descripción

^{=(1, 2, 3, 27)}

Tabla. Tv-2. Agentes causales de encefalitis viral.

Virus DNA	<ul style="list-style-type: none"> • Herpes (VHS I y II, VZV, CMV, VEB). • Adenovirus. • Encefalitis postvacunales (poxvirus).
Virus RNA.	<ul style="list-style-type: none"> • Mixovirus (Gripe, Parainfluenza, Parotiditis, Sarampión). • Arbovirus
Transmitidos por mosquitos.	<ul style="list-style-type: none"> • E. de California, E. De Saint Louis, E. Equina del Oeste, E. Equina del Este, E. Japonesa, E. Equina Venezolana.
4. Transmitidos por garrapatas.	<ul style="list-style-type: none"> • E. Rusa, E del Louping ill, E. De Europa Central.
5. No transmitidos por artrópodos.	<ul style="list-style-type: none"> • Rubéola. • Picornavirus. • Enterovirus (Poliovirus, Coxsackievirus, Ecoirus). • Rinovirus. • Arenavirus. • Virus de la coriomeningitis linfocitaria. • Fiebre Hemorrágica. • Rabdovirus (Rabia). • Retrovirus (VIH, HTLV 1 y 2). • Virus lentos (Kuru, Enfermedad de Kreutzfeldt-Jacob, Leuconencefalopatía multifocal progresiva).




3. Patogénesis

La transmisión se hace persona a persona o por vectores (mosquitos y artrópodos). Que entran por las mucosas de la vía gastrointestinal o respiratorio, por vía hematógena o nerviosa; tiene un periodo de incubación de 4 a 6 días. Se multiplican usualmente en el sitio de infección (primo infección), y se diseminan por vía hematógena, linfática o nerviosa a múltiples órganos. Son fagocitados por macrófagos y llevados a diferentes tejidos, especialmente al reticuloendotelial, conectivo y muscular que sirven como focos secundarios para aumentar la viremia y al mismo tiempo producir inactivación del sistema reticuloendotelial en su producción de anticuerpos. Si es mayor la viremia que los anticuerpos, los virus llegan rápidamente al SNC por medio de los eritrocitos o leucocitos, atacando los plexos coroideos e invadiéndolos, produciendo una nueva multiplicación viral. La viremia en el SNC coincide con aumento de los anticuerpos circulantes y por tanto con la presentación clínica y patológica. ^{=(1, 27)}

La diseminación vía neuronal inicia por la mucosa nasal, adonde se ubica el nervio olfatorio que es una prolongación directa del encéfalo. ^{=(1, 27)}

Patológicamente se observan diferentes alteraciones por afección de los astrocitos que por su ubicación vascular-neuronal proliferan como respuesta al daño neuronal, afección de los oligodendrocitos con disminución de la mielina, lesión ependimaria que puede producir hidrocefalia, edema cerebral que puede llevar a anoxia e invasión y destrucción o "tolerancia" neuronal mostrando:

- 1) Infiltrados perivasculares y parenquimatosos de mononucleares (linfocitos, células plasmáticas y macrófagos).
- 2) Nódulos gliales.
- 3) Neuronofagia.
- 4) Cuerpos de inclusión intracelulares.
- 5) Afección de ciertas áreas de acuerdo al tipo de virus y su interacción con el receptor celular, la vía de entrada al sistema nervioso y la capacidad viral genómica.
- 6) La latencia de algunos tipo de virus.

Los efectos secundarios son la desmielinización paravenosa inmunitaria sin entrada al SNC y malformaciones congénitas ( Anim. Tv-III.3). ^{=(1, 27)}

4. Cuadro clínico

La encefalitis viral es una entidad de presentación clínica variable, suele ser de inicio agudo y precederse de un proceso febril inespecífico. ^{=(1, 27)}

Las manifestaciones de afección del SNC son diversas y dependen en gran medida del estado inmunológico del hospedero y de la virulencia del germen, pudiéndose presentar de manera rápidamente letal o crónica y leve. ^{=(1, 27)}

Dentro de sus manifestaciones más frecuentes se encuentran: Cefalea global, retrocular o frontal, hiperestesia, fiebre, náuseas, vómito, fotofobia, dolor de cuello, espalda y extremidades, alteraciones del estado de conciencia como confusión estupor y coma, convulsiones tónicas o clónicas de inicio focal con o sin generalización, signos de focalización como hemiparesia, disartria, compromiso de pares craneanos o se manifiesta por signos de hipertensión endocraneana en el contexto de una enfermedad febril. ^{=(1, 27)}

En los lactantes se manifiesta por signos de irritabilidad y letargia. ^{=(1, 27)}



En los niños mayores de 2 años se manifiestan alteraciones de la conducta y alucinaciones. Si hay compromiso del tronco cerebral se presenta compromiso de los pares craneanos, ataxia y signos piramidales. Si hay compromiso del cerebelo se evidencia ataxia y polimioclonías lo que se asocia con infecciones por VVZ, Enterovirus y virus de parotiditis. Pueden acompañarse de exantema con las características propias de cada agente que los produce (VVZ, Sarampión, Echovirus, Rubeola y Coxackie). ^{=(1, 27)}
Estas infecciones pueden seguirse de encefalitis postinfecciosa y leucoencefalopatías desmielinizantes. ^{=(1, 27)}

Existe una forma de clasificar las encefalitis según el grado de afectación clínica así:

- **Estadio I:** Alteraciones del comportamiento con cambios en su respuesta social sin llegar a manifestar un cuadro mental orgánico. Exámenes paraclínicos negativos, por lo cual es imposible hacer diagnóstico. Es necesario observar la evolución del cuadro clínico y paraclínico.
- **Estadio II:** Signos de confusión sin focalización, con paraclínicos positivos.
- **Estadio III:** Los signos y síntomas anteriores más marcados, paraclínicos francamente positivos y signos de focalización.
- **Estadio IV:** Necrosis focal o multifocal con hipertensión endocraneana. ^{=(1, 27)}

5. Epidemiología

En la mayoría no se conoce el agente patógeno y de las que se conoce, un 80 % es producido por enterovirus y en menor proporción se encuentran arbovirus, virus herpes, y virus paratiroideo. Influyen diferentes factores como el clima, la región geográfica, relación con animales, condiciones sanitarias, vacunación, y factores patógenos virales. ^{=(1, 3, 4, 12, 22)}

6. Diagnóstico

El primer elemento de diagnóstico es la presentación clínica de la enfermedad. ^{=(1, 6, 22)}

El segundo está constituido por elementos epidemiológicos, dentro de los que se incluye: edad, sexo, condición inmunológica, condiciones medioambientales y las características epidémicas y endémicas de la región donde habite. El tercer elemento del cuál podemos valernos son las ayudas paraclínicas dentro de las cuales están:

- **Estudio de LCR:** puede estar normal en los primeros estadios de la enfermedad pero más tardíamente aparece aumento de la celularidad con predominio de células mononucleares, proteínas normales o aumentadas en la medida en que haya mayor destrucción tisular, la glucosa es normal o disminuida en caso de algunos virus como el de la parotiditis. Los cultivos y estudios para bacterias y hongos son negativos. ^{=(1, 6, 22)}



- **Neuroimágenes:** El compromiso de la infección viral aumenta el contenido de agua en las áreas afectadas que son más frecuentemente la corteza, la unión de la sustancia gris con la sustancia blanca y los ganglios basales. ^{=(1, 6, 22)}
- **Electroencefalograma:** muestra lentificación difusa con aumento de la amplitud de la actividad de base. La gravedad varía según el grado de compromiso cerebral y el nivel de conciencia. ^{=(1, 6, 22)}
- **Aislamiento del virus:** se toman muestras de los lugares primarios de multiplicación viral como, la vía respiratoria superior, la vía gastrointestinal, de vesículas cutáneas, de orina, heces o sangre, o se toma una muestra por biopsia del tejido nervioso para cultivo celular, aislamiento e identificación del virus específico. ^{=(1, 6, 22)}
- **Estudios serológicos:** para hacer una titulación de anticuerpos se deben tomar dos muestras del suero del paciente: una en la fase inicial del cuadro y otra en la fase de recuperación para así poder comprobar el aumento en la tasa de anticuerpos específicos. Este tipo de prueba es útil para confirmar la presencia de un tipo viral en caso de epidemia. ^{=(1, 6, 22)}
- **PCR:** constituye una prueba de orientación rápida y altamente específica para la identificación de un tipo viral. ^{=(1, 6, 22)}
- **Estudios neuropatológicos:** los estudios de microscopía óptica y electrónica con fluorescencia muestran lesiones específicas del tejido nervioso como es la presencia de antígenos virales, de inclusiones citoplasmáticas, destrucción neuronal y lesiones gliares. ^{=(1, 6, 22)}

Diagnóstico diferencial.

Es importante hacer el diagnóstico entre las diferentes entidades virales con la clínica, los datos epidemiológicos y los estudios paraclínicos. Entre las otras causas de pleocitosis en LCR están la TBC, criptococosis, toxoplasma, absceso cerebral, colagenosis, hemorragias intracraneales, y reacciones a fármacos. ^{=(1, 6, 22)}

También deben tenerse en cuenta otros factores como bacterias y sustancias tóxicas, y sobretodo no pasar por alto una meningitis tratada parcialmente. ^{=(1, 6, 22)}

Es primordial el estudio del LCR y obtener muestras de otros tejidos, ya que el estudio de virología es complicado y muchas veces no se logra aislar el germen, por lo cual resulta más preciso cuando se logra identificar los anticuerpos. ^{=(1, 6, 22)}

7. Profilaxis y tratamiento

Para el control de Arbovirus se hace un control del vector. ^{=(1, 21)}

Tratamiento. Las infecciones virales del sistema nervioso central frecuentemente reciben tratamiento sintomático. Lo que consiste en tratamiento antibiótico de infecciones bacterianas secundarias, anticonvulsivantes para las crisis, terapia para la hipertensión endocraneana si está indicada y un adecuado manejo de líquidos y electrolitos. ^{=(1, 21)}

Estas serían las medidas básicas las cuales están sujetas a variación según las características de cada paciente. ^{=(1, 21)}



Tabla. Tv-3. Tratamiento de acuerdo al tipo de encefalitis y/o agente causal.

Causa de la encefalitis	Medicamentos	Dosis
Encefalitis herpética	Aciclovir	30mg/kg/día, divididos en tres dosis, con vigilancia estricta de la función renal y hepática por 14 a 21 días
Cuadro epiléptico	Fenitoina Carbamazepina	Inicio en la fase aguda, dosis inicial de 3 a 5 mg/kg/día Dosis de mantenimiento de 4 a 6 mg/kg/día (máximo de 500 mg) Dosis de 400 mg.
Herpes neonatal	Aciclovir	30 mg/kg/día, en tres dosis por 10 días dependiendo de las pruebas inmunitarias
Infección por CMV	Ganciclovir IV	Dosis de 5mg/kg/cada 12 h por 14 días Pacientes con VIH dosis de mantenimiento de 5mg/ kg/día, produce frecuentemente leucopenia y trombocitopenia (hasta en un 20%), inhibe la espermatogénesis
Varicela	Aciclovir IV	500mg/kg/día o 30mg/kg/día en tres dosis por 5 a 7 días
Infección por VIH	Zidovudina	Depende si el paciente es asintomático o sintomático

Pronóstico: La mayoría de los pacientes se recuperan completamente. El pronóstico depende de la gravedad de las lesiones y de las características del hospedero. ^{=(1, 21)}
Pueden quedar déficit intelectual, motor, psiquiátrico, epiléptico, visual y/o auditivo. ^{=(1, 21)}



IV. Virus de la Rabia

1. Antecedentes Históricos

"Muerto el perro se acabó la rabia", dice un viejo refrán que sintetiza años de experiencia y desconocimiento sobre una enfermedad que hasta hace poco le era atribuida al mejor amigo del hombre. Sin embargo, gracias al avance de la ciencia médica quizá este refrán deberá ser ampliado, ya que mapaches, zorrillos, murciélagos, coyotes y otros mamíferos, también pueden contagiarla. =(1, 24, 25, 29)

La rabia es una enfermedad muy vieja, tal vez tan vieja como la propia humanidad. Tres mil años antes de Jesucristo ya se encuentra el origen de la palabra "rabia" en la lengua sánscrita, donde "Rabhas" significa "agredir". =(1, 24, 25, 29)

La palabra griega "lyssa" viene de la raíz "lud"; "violento". =(1, 24, 25, 29)

La primera descripción de la enfermedad se remonta al siglo XXIII antes de Jesucristo, en el Código Eshuma en Babilonia. Desde la antigüedad ya se había establecido la relación entre la rabia humana y la rabia debida a mordeduras de los animales (especialmente perros). =(1, 24, 25, 29)

Girolamo Fracastoro, sabio italiano, describió la enfermedad (que había podido observar en numerosos pacientes) y sus modos de contaminación, y esto en 1530, es decir, 350 años antes de Luis Pasteur. =(1, 24, 25, 29)

Luis Pasteur administró la vacuna por primera vez el 6 de julio de 1885 al joven Joseph Meister, que había sido mordido 14 veces por un perro unas 60 horas antes. La vacuna, administrada por vía subcutánea, consistía de extractos de médula espinal de conejos conservada en un frasco abierto durante 15 días. Se aplicaron otras 12 inoculaciones en los 10 días siguientes con extractos de virulencia progresivamente mayor. =(1, 24, 25, 29)

La comunicación de Pasteur a la Academia de Ciencias, ya después de tener la seguridad de sus resultados sobre el tratamiento de Joseph Meister, data de 26 de octubre de 1885, con la siguiente cita:

Joseph Meister ha escapado, por tanto, no sólo a la rabia que las mordeduras habrían podido desarrollar, sino a aquella que le inoculé para control de la inmunidad debido al tratamiento, rabia más violenta que aquella que producen los perros callejeros. (Pasteur).

Desde el primer tratamiento en enero de 1885, hasta octubre de 1886, Pasteur ya había tratado 2,490 personas, siendo 1,726 provenientes de Francia y Argelia y las demás de distintos países, inclusive de Rusia y Estados Unidos. =(1, 24, 25, 29)

El tratamiento de Pasteur tenía una mortalidad del 1 al 2 %, cuando era iniciado a tiempo. Esta mortalidad es bastante baja, recordando que existen personas con deficiencia inmunológica que pueden no responder al tratamiento, además de ser en aquel momento una vacuna recién desarrollada. =(1, 24, 25, 29)

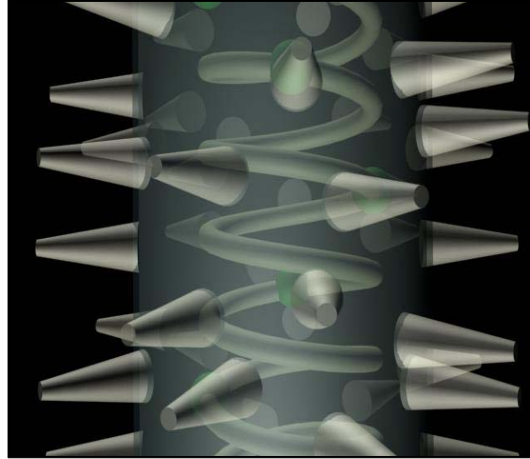
Sin duda Pasteur fue el científico que hizo una revolución en la forma de tratar la rabia. El tipo de vacuna y el número de dosis ha evolucionado mucho, pero el tratamiento preventivo antirrábico a personas agredidas por animales sigue teniendo las mismas bases. =(1, 24, 25, 29)



2. Descripción

=(1, 2, 3, 25)

- Familia: Rhabdoviridae
- Género: Lyssavirus tipo 1
- Forma de bala
- Dimensiones: (130 a 240) x (65 a 80 nm)
- Dos estructuras principales
 - Nucleocápside ó ribonucleoproteína (RNP) del núcleo
 - Lipoproteína que rodea el núcleo a modo de envoltura
- RNA de cadena sencilla
- El genoma contiene 5 genes en el orden 3' N-P-M-G-L 5'



Véase: Anim. Tv-IV.2 =(AP)

Tabla. Tv.4

NÚCLEO	NUCLEO RNP VIRAL (ribonucleoproteína)	<ul style="list-style-type: none"> • Es el componente infeccioso de los rhabdovirus incluye el genoma RNA viral, el cual asociado con la proteína N de la nucleocápside
	Proteína N	<ul style="list-style-type: none"> • Promueve la encapsidación ó enpaquetamiento del RNA • Permite la replicación del genoma
	Proteína P	<ul style="list-style-type: none"> • Cofactor de la polimerasa, posiblemente ayudando a desplazar la proteína N del ARN viral. • Unirse a la proteína N, tal vez permitiéndola que encapside al RNA viral
	Proteína L	<ul style="list-style-type: none"> • Es el ARN viral controlado por la polimerasa ARN. • No es activa por sí misma, ya que la proteína P se necesita para la actividad catalítica.



Tabla. Tv.4 (cont.)

ENVOLTURA VIRAL	Glicoproteína viral (G)	<ul style="list-style-type: none"> • Anclada a la membrana • Forma puntas triméricas en la superficie de la partícula viral • Determinante antigénico • Sufre un cambio de adaptación a un pH < 6 levemente ácido • Permite estabilizar al trímero • Expone un dominio hidrofóbico que puede insertar en la membrana celular • Da lugar a la fusión con la membrana
	Proteína M	<p>Es una proteína muy basófila, se cree :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Juega un papel en el ensamblaje viral • Participa en la inhibición de la síntesis del RNA viral para permitir que se inicie el enpaquetamiento

3. Patogénesis

La forma más común de adquirir la enfermedad en todo el mundo es a partir de la mordedura de un perro. Sin embargo, en países desarrollados, que han eliminado la rabia de los animales domésticos, son transmisores de la infección: coyotes, lobos, zorros, castores, mapaches, ardillas, zorrillos y murciélagos (fig. Tv-IV.3). El contacto de la saliva contaminada con mucosas (conjuntiva, cavidad oral y genitales), durante la interacción con el animal, también debe ser considerado peligroso. ^(1, 25)

Otra forma de transmisión de la rabia es a través de la inhalación, ya sea, de excreta de murciélago en cuevas infestadas por estos o por aerosoles producidos durante procedimientos laboratoriales. ^(1, 25)

La transmisión entre humanos, aunque teóricamente posible, solo se ha demostrado a través del trasplante de córnea de un paciente enfermo a uno sano. ^(1, 25)

Después de la inoculación de saliva contaminada, el virus se multiplica en el tejido muscular estriado al que se adhiere a receptores, nicotínicos y colinérgicos. Estos receptores proveen acceso al sistema nervioso periférico a través de la unión neuromuscular. Después de un tiempo asciende por los nervios periféricos, a partir de ese momento el desarrollo de la enfermedad y el desenlace fatal son inevitables. En algunos modelos experimentales el virus tomó los nervios periféricos inmediatamente y en otros después de una replicación local en tejido no nervioso. Posteriormente el virus alcanza el sistema nervioso central (SNC) por transporte axónico retrógrado y produce encefalitis, previa nueva replicación en los ganglios dorsales. ^(1, 25)



Fig. Tv-IV.3. Diferentes vectores que transmiten la rabia. ⁽²⁵⁾



El periodo de tiempo entre la inoculación del virus y el inicio de los síntomas (afectación de tejido nervioso) es muy variable, puede ir desde días hasta años, pero con mayor frecuencia es de 1 a 2 meses. Este retraso, posiblemente relacionado con la amplificación del virus en tejidos periféricos, proporciona la oportunidad de eliminarlo ya sea por el sistema inmunitario del individuo o por la inmunización post-exposición. ^{=(1, 25)}

El viaje desde los nervios periféricos hasta el SNC se lleva a cabo a una velocidad constante entre 8-20 mm/día, por tanto, el tiempo requerido esta influenciado por la distancia entre del sitio de inoculación y el SNC. ^{=(1, 25)}

Una vez que el virus llega a una neurona se inicia una rápida propagación por el cerebro. El virus se disemina por transmisión directa de célula a célula, plasma-membrana celular o por propagación transináptica, hasta que virtualmente todas las neuronas están afectadas. Preferentemente se localiza en tálamo, ganglios basales y médula espinal (🧠 Anim. Tv-IV.3). ^{=(1, 25)}

En animales, el compromiso del SNC asegura la transmisión del virus por dos mecanismos: (1) la infección de ciertas regiones del cerebro lo vuelven agresivo y proclive a atacar sin mayor provocación y (2) el transporte centrífugo del virus desde el cerebro hasta áreas muy inervadas (glándulas salivales, córnea y la piel) lleva al virus a diseminarse. ^{=(1, 25)}

El componente final del ciclo del virus es su dispersión centrífuga a través de las vías nerviosas al corazón, piel y a otros órganos (riñón, pulmón, hígado). ^{=(1, 25)}

4. Cuadro clínico

Después de la exposición, el virus de la rabia puede incubarse desde 10 días hasta uno o más años en los humanos antes de que aparezcan los síntomas.

Usualmente, los síntomas se manifiestan dentro de 3 a 7 semanas, tiempo después del cual el tratamiento no detendrá el avance de la infección. La muerte usualmente ocurre una semana después de que aparecen los síntomas. ^{=(1, 7, 24, 25, 26)}

Periodo de incubación, generalmente es de 1 a 2 meses.

Pródromos: dura 2-10 días. Se inicia cuando el virus se mueve en forma centrípeta desde la periferie hasta los ganglios de las raíces dorsales y luego al SNC. Estos cambios marcan el final del periodo de incubación y el pronóstico es fatal dentro de las siguientes 2 semanas. En esta etapa los síntomas son inespecíficos como fiebre, malestar, cefalea, anorexia, náuseas y vómito; pero también aparecen síntomas específicos en el sitio de la mordedura como dolor, prurito, parestesias que luego se distribuyen a una región más amplia reflejando ganglioneuritis. ^{=(1, 7, 24, 25, 26)}

Fase neurológica aguda: se correlaciona con la dispersión del virus por el tejido encefálico. Se manifiesta siguiendo una de dos variedades, la encefálica (furiosa) o la paralítica (silente). Si no sobreviene la muerte por paro cardiorrespiratorio durante esta fase, se instaura la cuarta fase: coma. ^{=(1, 7, 24, 25, 26)}

a) Rabia encefálica: la característica más temprana es la hiperactividad, dentro de las primeras 24 horas aparecen 3 signos cardinales; (1) fluctuación del estado mental, (2) fobia o espasmos respiratorios, (3) disfunción autonómica. ^{=(1, 7, 24, 25, 26)}

El estado de conciencia oscila entre; periodos de hiperactividad, desorientación y alteración de la conducta alternados con periodos de lucidez. ^{=(1, 7, 24, 25, 26)}



La hidrofobia, provocada al tragar líquido o con la sola idea de hacerlo, es resultado de espasmos de los músculos inspiratorios por destrucción de los segmentos cerebrales que inhiben a las neuronas del núcleo ambiguo, el cual controla la inspiración. ^{=(1, 7, 24, 25, 26)}

La aerofobia, como la hidrofobia, es considerada patognomónica de rabia. Se despierta al soplar en la cara de enfermo, la maniobra produce violentos espasmos de los músculos faríngeos y del cuello. ^{=(1, 7, 24, 25, 26)}

Los espasmos inspiratorios son similares a los espasmos fóbicos, pero ocurren espontáneamente sin estimulación, son menos frecuentes e intensos cuando el paciente está alerta y bien identificados una vez que sobreviene el coma. ^{=(1, 7, 24, 25, 26)}

La aparición de signos de hiperactividad autonómica apoya el diagnóstico. Pueden aparecer reacciones transitorias como pupilas fijas dilatadas o contraídas, piloerección generalizada, hipersalivación, hiperhidrosis, priapismo y eyaculaciones espontáneas. En raros casos se presentan convulsiones. ^{=(1, 7, 24, 25, 26)}

La mayoría de los pacientes muere dentro de los siguientes 7 días del inicio de los síntomas. ^{=(1, 7, 24, 25, 26)}

b) Paralítica: aproximadamente el 20% de los casos de rabia desarrolla la variedad paralítica. Generalmente, está asociada a la exposición a murciélagos. ^{=(1, 7, 24, 25, 26)}

Esta forma de la enfermedad es extremadamente difícil de diagnosticar por la ausencia de las características fobias y de la hiperactividad. Además es frecuentemente confundida con el síndrome de Guillain Barré por sus similitudes clínicas. ^{=(1, 7, 24, 25, 26)}

La forma paralítica afecta principalmente a la médula espinal. Se presenta con debilidad que generalmente se inicia en la extremidad mordida y se extiende hasta comprometer los cuatro miembros y los músculos faciales. Luego sobreviene la parálisis simétrica ascendente con flacidez e hiporreflexia. También se evidencia mioedema (espasmo de un par de segundos en una parte del músculo, despertado con el martillo de percusión) que lo diferencia del Guillain Barré. La conciencia y la función sensorial se mantienen indemnes (fig. Tv-IV.4). ^{=(1, 7, 24, 25, 26)}



Fig. Tv-IV.4. Forma paralítica de la rabia. ⁼⁽²⁵⁾

Coma: Es el cuarto estadio de la rabia. Se correlaciona con extensa dispersión del virus por la corteza cerebral. Se reconoce por los espasmos inspiratorios. Además se acompaña de taquicardia sinusal, hipotensión y en ocasiones de arritmias; signos que traducen miocarditis e infiltración viral de los centros de control eléctrico. ^{=(1, 7, 24, 25, 26)}

Muerte: se debe principalmente a miocarditis que produce insuficiencia circulatoria o arritmias cardiacas. ^{=(1, 7, 24, 25, 26)}

5. Epidemiología

La rabia es un padecimiento de distribución universal a excepción de Australia, que afecta tanto a animales domésticos como salvajes. En países menos industrializados, la exposición a animales domésticos (perro y gato) constituyen la mayor fuente de la rabia humana, a diferencia de países como EEUU en donde los animales salvajes (incluyendo murciélagos) constituyen el reservorio de rabia más importante. ^{=(1, 3, 4, 24, 25, 26, 29)}



En el mundo, la rabia humana y canina representan un problema de salud pública.
=(1, 3, 4, 24, 25, 26, 29)

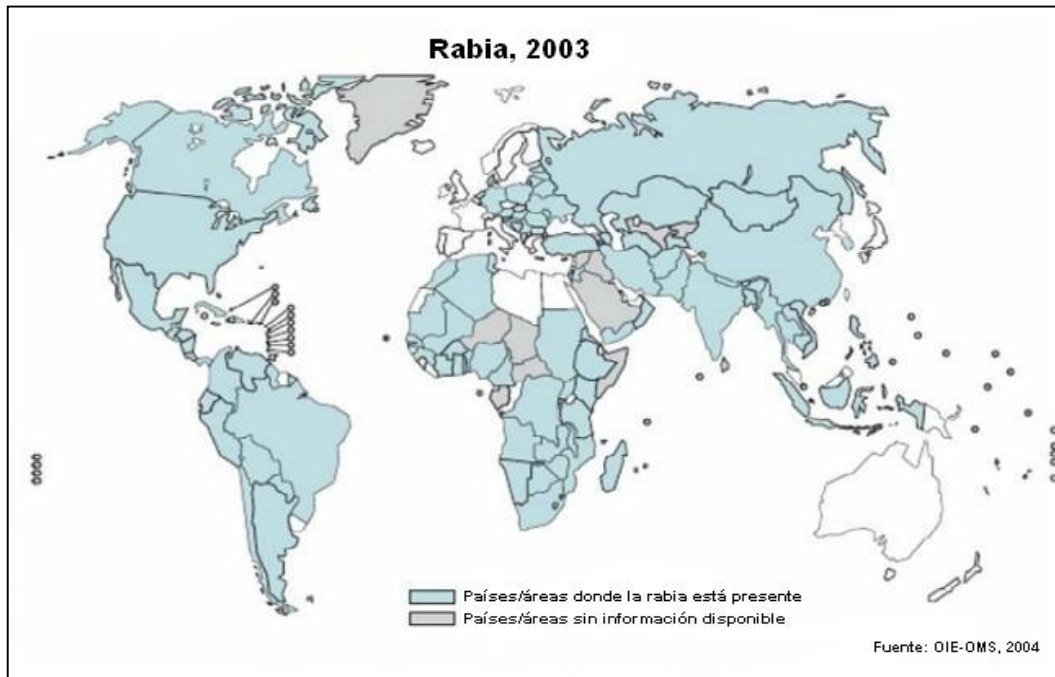


Fig. Tv-IV.5. Distribución mundial de la rabia. =(25)

En lo que respecta a la rabia humana, la Organización Mundial de la Salud (OMS) indica que en 1992, más de 36.000 personas murieron de rabia en el mundo. En Francia, no ha habido casos humanos desde 1924 y el número de casos de rabia animal disminuye de modo significativo gracias a la vacunación oral de los zorros. =(1, 3, 4, 24, 25, 26, 29)

En 1990, 72 personas murieron de rabia en México, 60 de las cuales adquirieron la enfermedad por mordedura de perro y el resto por otras especies animales. Durante 1999, 10 personas fallecieron por esta causa. Para lograr la disminución de casos de muerte y salvar la vida de 60 personas ha sido necesario aumentar sustancialmente el número de canes vacunados contra la rabia. Así, mientras hace 10 años se vacunó a 7.1 millones de perros, este año se hará lo propio con alrededor de 13 millones. De esta manera, se ha posibilitado una reducción de 3 mil casos de rabia canina registrados. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), menos de un caso de rabia por cada diez millones de habitantes permite considerar eliminada a la enfermedad. Para la Secretaría de Salud, sólo está controlada. =(1, 3, 4, 24, 25, 26, 29)



6. Diagnóstico

=(1, 6, 23, 25, 26, 28)

El diagnóstico permite identificar sin dudas, la presencia viral en los tejidos infectados. Permite también la vigilancia epidemiológica de la población canina.

El diagnóstico no presenta mayores dificultades cuando un paciente presenta la clínica descrita y cuenta con el antecedente de mordedura de un animal con rabia. Durante el periodo de incubación no hay ningún estudio de laboratorio útil para el diagnóstico.

Las pruebas diagnósticas se dividen en; las que se realizan en el paciente vivo (intra vitam) y las que son efectuadas después de su defunción (post mortem). =(1, 6, 23, 25, 26, 28)

Diagnóstico clínico: en muchas partes del mundo se sigue diagnosticando la rabia en animales y seres humanos sobre la base de los signos y síntomas clínicos. =(1, 6, 23, 25, 26, 28)

Sin embargo, el diagnóstico clínico de la rabia en los animales es a veces difícil, y pueden darse casos en que los perros rabiosos son considerados no infectados, lo cual puede ser un peligro para el ser humano. Además, a veces las personas mordidas por animales con otras enfermedades o trastornos (como el moquillo canino) son vacunadas contra la rabia innecesariamente. El diagnóstico clínico de la rabia en los seres humanos puede también ser difícil, puesto que los pacientes pueden presentar síndromes paralíticos o parecidos al síndrome de Guillain-Barré. =(1, 6, 23, 25, 26, 28)

Muestras para diagnóstico intra vitam: las muestras se recolectan en dos ocasiones: la primera, al iniciarse los signos y síntomas; y la segunda, en las etapas finales de la enfermedad, antes de que la persona muera. =(1, 6, 23, 25, 26, 28)

Impronta de córnea: se presiona firmemente un portaobjeto, en la parte central de la córnea, operación que se repite dos veces por cada ojo. Se fijan en acetona, se identifican y empacan. =(1, 6, 23, 25, 26, 28)

Se debe colocar el portaobjetos en dos láminas de cartón rígido, procurando que la superficie donde están las células descamadas no entren en contacto con la superficie del cartón, para ello se enrolla una tira de tela adhesiva en ambos extremos de la laminilla y posteriormente se coloca el cartón protector. Esta prueba es de baja sensibilidad y en ocasiones traumática. =(1, 6, 23, 25, 26, 28)

Saliva: se recolecta del piso de la boca con gotero o jeringa, se vacía en un tubo de ensayo (con tapón de rosca), que contenga 2 mL de solución salina. En esta también se enjuaga el elemento de toma de muestra o se deposita el hisopo; se identifica, empaca y refrigera. =(1, 6, 23, 25, 26, 28)

Biopsia de piel: Se toma piel de la nuca a la altura del nacimiento del cabello, de 10 mm de diámetro y que incluya dermis (folículos pilosos). Se deposita en un tubo de ensayo (con tapa de rosca), que contenga 2 mL de solución salina o solución de glicerol al 50% en solución salina. Se identifica, empaca y conserva en refrigeración. =(1, 6, 23, 25, 26, 28)

Suero y líquido cefalorraquídeo (LCR): se obtienen diez días después de iniciados los síntomas neurológicos. La detección de anticuerpos en suero solo es útil en pacientes no vacunados, este impedimento no se presenta con el LCR. La cantidad necesaria por cada muestra es de 2 mL. =(1, 6, 23, 25, 26, 28)



El estudio citoquímico de LCR generalmente es normal, puede presentar en una minoría de los casos los cambios típicos de una meningoencefalitis viral (linfocitosis con pleocitosis, glucosa normal y una modesta elevación de las proteínas). =(1, 6, 23, 25, 26, 28)

Muestras para diagnóstico postmortem: se pueden realizar en humanos y animales. Se considera como muestra ideal al encéfalo, este se envía refrigerado y sin conservantes (formol o alcohol), dentro las primeras 48 horas. =(1, 6, 23, 25, 26, 28)

En caso de que la muestra se conserve por más tiempo, se sumerge en solución de glicerol al 50%. Si se utilizan otras sustancias fijadoras, indicarlo por escrito al laboratorio. =(1, 6, 23, 25, 26, 28)

En el ser humano se extraen muestras de cerebelo, tallo encefálico e hipocampo (asta de Ammon) en trozos de 2 x 2 cm, estructuras en las que aumenta la sensibilidad de las pruebas. =(1, 6, 23, 25, 26, 28)

Detección de antígenos. La técnica de anticuerpos fluorescentes (FA) constituye un método rápido y sensible de diagnosticar la infección rábica en animales y en seres humanos. La prueba se basa en el examen microscópico, bajo luz ultravioleta, de impresiones, frotis o secciones congeladas de tejido luego del tratamiento con suero o globulina antirrábicos conjugados con isotiocianato de fluoresceína. =(1, 6, 23, 25, 26, 28)

Para aumentar la sensibilidad de la prueba se recomienda emplear impresiones bilaterales (o frotis) de muestras de tejido del hipocampo (cuernos de Ammón) y del tallo encefálico; algunos laboratorios también tiñen muestras de cerebelo. =(1, 6, 23, 25, 26, 28)

Para el diagnóstico de la rabia se ha elaborado un ensayo de inmunosorción ligada a enzimas (ELISA) llamado inmunodiagnóstico enzimático rápido de la rabia (RREID), basado en la detección del antígeno de nucleocápsida del virus rábico en el tejido cefálico. Debido a que el antígeno puede detectarse a simple vista, la prueba puede efectuarse en el terreno (con la ayuda de un estuche especial). =(1, 6, 23, 25, 26, 28)

EL RREID es una técnica rápida que puede ser muy útil en las encuestas epidemiológicas. La prueba puede emplearse para examinar muestras de tejido parcialmente descompuestos con el fin de determinar si existe infección rábica, pero no puede usarse con muestras que han sido fijadas en formol. Además, se debe hacer notar que la prueba FA puede dar resultados positivos cuando la de RREID resultó negativa. =(1, 6, 23, 25, 26, 28)

Aislamiento del virus in vitro. El aislamiento del virus puede ser necesario para confirmar los resultados de las pruebas de detección de antígenos y para caracterizar mejor el virus aislado. =(1, 6, 23, 25, 26, 28)

Las células de neuroblastoma murino (NA C1300) son más susceptibles a la infección del virus de campo que cualquiera otras líneas celulares ensayadas. El aislamiento del virus en cultivos celulares (con células de neuroblastoma) es tan eficaz como la inoculación del ratón para demostrar la existencia de pequeñas cantidades de virus rábico. =(1, 6, 23, 25, 26, 28)

Además, reduce el tiempo necesario para el diagnóstico de 10-15 días a 2 días, elimina la necesidad de contar con animales experimentales, y es considerablemente menos costoso. No obstante, esta técnica no puede efectuarse en cualquier laboratorio, y la inoculación intracefálica del ratón sigue siendo una prueba útil en el diagnóstico laboratorial de la rabia. =(1, 6, 23, 25, 26, 28)



El ratón recién destetado o que el adulto, y debe usarse siempre que sea posible. El período de observación puede acortarse mediante el examen por FA del cerebro de ratones inoculados que fueron sacrificados 3-4 días después de la inoculación. ^{=(1, 6, 23, 25, 26, 28)}

7. Profilaxis y tratamiento

animal sospechoso de padecer la rabia, debe hacer las siguientes medidas de control post- exposición.

1. Aseo local de la herida con agua y jabón; posteriormente se puede emplear cloruro de benzalconio al 1%, soluciones yodadas al 5% o alcohol del 40 al 70%. (fig.Tv-IV.7).
2. La administración de antibióticos y toxoide tetánico debe valorarse en cada caso particular.
3. Inmunoprofilaxia. Suero hiperinmune o gammaglobulina y vacuna antirrábica. ^{=(1, 24, 25, 26, 28)}

Control del animal sospechoso

1. El animal (perro o gato) debe ser capturado y mantenido en observación por un veterinario durante los próximos 10 días.
2. En caso de que el animal sea sacrificado debe tenerse especial cuidado con la preservación adecuada del cerebro, con la finalidad de poder establecer el diagnóstico definitivo de rabia. ^{=(1, 24, 25, 26, 28)}

Inmunización pasiva.

Suero hiperinmune antirrábico. Se obtiene de caballos hiperinmunizados; contiene 299 UI/mL de anticuerpos neutralizantes. La dosis recomendada es de 40 UI/kg, la mitad se infiltra en la herida y el resto por vía intramuscular. Se utiliza sólo cuando no esta disponible la gammaglobulina hiperinmune, previa desensibilización, ya que su aplicación puede asociarse a choque anafiláctico y a enfermedad del suero, esta última en un 15% en niños y hasta en un 50% en adultos. ^{=(1, 24, 25, 26, 28)}

Gammaglobulina humana antirrábica. Se obtiene a partir del plasma de donadores hiperinmunizados, contiene 150 UI/mL de anticuerpos neutralizantes. La dosis recomendada es de 20 UI/kg, la mitad debe ser infiltrada en la herida y el resto por vía intramuscular. Se encuentra disponible en frascos de 2 mL (300 UI) o de 10 mL (1500 UI). ^{=(1, 24, 25, 26, 28)}

Precauciones

1. No se debe exceder la dosis indicada por su posible interferencia con la producción de anticuerpos inducidos por vacuna.
2. No debe aplicarse en el mismo sitio que la vacuna, ni en la misma jeringa.
3. No se recomienda en individuos previamente inmunizados con vacuna de células diploides.

Tanto el suero como la gammaglobulina proporcionan una protección inmediata, con duración de aproximadamente 21 días. ^{=(1, 24, 25, 26, 28)}

El tratamiento comprende las siguientes características una vez que el individuo ha sido mordido por un

Fig.Tv-IV.7

Lavar completamente el área de la mordedura de un animal



Para el tratamiento de una mordedura menor, primero se deben lavar las manos muy bien con jabón para evitar la infección. Si la mordedura no está sangrando en forma grave, se debe lavar la herida completamente con jabón suave y agua potable durante 3 a 5 minutos y luego cubrirla con un unguento antibiótico y un apósito limpio. Después del tratamiento, se deben lavar las manos nuevamente.



Inmunización activa.

Tipos de vacuna

1. Vacuna de cerebro de ratón lactante tipo Fuenzalida. Fue introducida en 1956. Se prepara a partir de cultivo de virus de la rabia inactivados con luz ultravioleta en cerebro de ratones recién nacidos. Es muy inmunogénica. Se recomienda una dosis diaria por 14 días de 0.5 mL en niños menores de tres años y 1.0 mL para adultos, por vía subcutánea, en la región periumbilical o interescapulovertebral. En caso de heridas extensas se recomienda continuar la vacunación hasta por 21 días. Las reacciones secundarias generalmente son locales, como dolor, eritema e induración en el sitio de la aplicación, que se presentan hasta en el 20% de los casos y generalmente al final de la inmunización. Se calcula que 1 por cada 8000 receptores de vacuna, pueden presentar alguna complicación neurológica como encefalitis, mielitis transversa, neuropatía periférica y neuritis. Las complicaciones están en relación directa con el número de dosis de vacuna y la edad del paciente. En caso de presentarse cualquiera de estas reacciones adversas debe suspenderse este tipo de vacuna y continuar con la de células diploides. ^{=(1, 24, 25, 26, 28)}

Se pueden utilizar esteroides en el manejo de las reacciones severas, que pongan en peligro la vida del paciente. ^{=(1, 24, 25, 26, 28)}

2. Vacuna de embrión de pato. Se obtiene a partir de cultivo de virus de la rabia en embriones de pato inactivados con beta-propionolactona; aunque produce menos reacciones adversas que la vacuna de cerebro de ratón es menos inmunogénica, por lo que se dejó de utilizar desde 1982. Las complicaciones neurológicas asociadas a la vacuna se han correlacionado a la inadecuada inactivación del virus y en las vacunas iniciales a la presencia de tejido neuronal. ^{=(1, 24, 25, 26, 28)}

3. Vacunas de células diploides humanas (VCDH). Son desarrolladas en células diploides humanas; existen dos tipos de éstas: la WI-38 inactivada en tri-n-butil-fosfato y la MRC-5 inactivada en propionolactona y desarrollada en fibroblastos humanos. Otras vacunas de virus inactivados, han sido desarrolladas en células diploides pulmonares de feto de mono Rhesus adsorbidas (VRA). A partir de 1976 estas vacunas han sido utilizadas en humanos para profilaxia de rabia pre y post-exposición en todo el mundo. ^{=(1, 24, 25, 26, 28)}

La dosis de estas vacunas es de 1.0 mL intramuscular en el área deltoidea y en los lactantes en la región anterolateral superior del muslo en los días 0,3,7,14 y 28. En algunos países de Europa se recomienda una sexta dosis. Las reacciones adversas son menos frecuentes y graves que con las vacunas previas; principalmente en niños, se reportan efectos locales como prurito, eritema, dolor y edema en el sitio de la aplicación en el 25% de los vacunados, y reacciones sistémicas como cefalea, náuseas, mareo, dolor abdominal y mialgias en el 20% de los casos aproximadamente. Se han descrito casos de síndrome de Guillain Barré, con recuperación completa, enfermedad similar a la del complejo inmunitario como urticaria, angioedema, artralgias o artritis en aproximadamente el 7% de pacientes adultos con antecedente de vacunación previa. Estas vacunas son estables a temperaturas de 37°C durante un mes y al menos por tres años y medio a temperaturas entre 2 y 8°C. ^{=(1, 24, 25, 26, 28)}

4. Vacunas elaboradas con técnicas de biología molecular. En estas vacunas recombinantes el genoma que codifica para las glicoproteínas se ha insertado en el virus vacunal. Ensayos preliminares en el modelo animal sugieren que estas vacunas estimulan una excelente respuesta inmunitaria. Mediante la ingeniería genética se ha inducido la producción de glicoproteínas del rhabdovirus en *Escherichia coli*. ^{=(1, 24, 25, 26, 28)}



Los títulos de anticuerpos disminuyen en forma progresiva y después de los dos años postvacunación el individuo no tiene títulos protectores (0.5 UI), por lo que en individuos reexpuestos se recomiendan dos dosis con tres días de diferencia. ^{=(1, 24, 25, 26, 28)}

Indicaciones de inmunoprofilaxia post-exposición.

La inmunización en el personal médico debe estar limitada a aquellos individuos que han sido mordidos por enfermos de rabia o que presenten lesiones en mucosas o heridas que han sido expuestas a saliva, LCR o tejido cerebral de individuos infectados. ^{=(1, 24, 25, 26, 28)}

El comité de expertos en rabia de la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha documentado una eficacia mayor en la prevención de la rabia con el uso de suero antirrábico y vacuna. Habel y Kaprowski obtuvieron resultados superiores en aquellos animales expuestos al virus de la rabia tratados con suero y vacuna en comparación con los que recibieron únicamente vacuna; posteriormente en ensayos de campo en Irán, se encontró que la mortalidad por rabia en individuos vacunados fue del 12% en comparación con el 1.5% en individuos que recibieron suero y vacuna. ^{=(1, 24, 25, 26, 28)}

Indicaciones de vacuna pre-exposición.

Veterinarios, manejadores de animales o personal de laboratorio expuestos al virus de la rabia, deben recibir tres dosis de vacuna a los 0, 7 y 28 días, con determinación de anticuerpos séricos cada 6 meses a 2 años dependiendo del tipo de exposición. ^{=(1, 24, 25, 26, 28)}

Cuidados.

La mejor medida es evitar el contagio con el virus para ello manténgase alejado de los animales sobre todo si desconoce si se encuentran o no vacunados. En caso de tener mascotas siga las normas sanitarias vacunando oportunamente a los animales de casa. En caso de ser una persona con mayor riesgo de tener contacto con el virus de la rabia (veterinario, espeleólogos, personal de laboratorio y personas que manejan animales) hacer una cobertura preventiva vacunándose contra la rabia. ^{=(1, 24, 25, 26, 28)}



Bibliografía y direcciones electrónicas.

Parte 9:

Virus causantes de infecciones transmitidos por vector.

1. PATRICK R. MURRAY **Microbiología médica** 4ª edición editorial Elsevier. Madrid 2002.
2. RAÚL ROMERO CABELLO. **Microbiología y parasitología humana** 2ª edición editorial panamericana. Bogota. 2000.
3. TINO F. SCHWARZ. **Imported virus infections.** Ed. Springer Wien New York. Australia 1996.
4. ALVERO RUÍZ M. **Epidemiología clínica investigación clínica aplicada** 1ª edición, Editorial Médica Panamericana. Bogotá, 2004
5. S.E. LURIA. **Virología general.** Ediciones omega S.A. España, 1987.
6. LENNETTE EDWIN H. **Laboratory Diagnosis of viral infections,** (1999) Marcel Dekker Inc, USA.
7. STEVEN SPECTER, **Clinical Virology Manual,** (2000), ASM Press, USA.
8. http://www.biolac.unu.edu/PDF/BioM_Dengue.pdf#search=%22dengue%22
9. <http://www.cenave.gob.mx/dengue/default.asp?id=32>
10. <http://www.cenave.gob.mx/dengue/default.asp?id=42>
11. <http://www.cenave.gob.mx/dengue/default.asp?id=50>
12. <http://www.inmunoweb.unicauca.edu.co/infectoartropodos.htm>
13. <http://images.google.com.mx/imgres?imgurl=http://www.thepharmamarketing.com/imgposter/CH5076.jpg&imgrefurl=http://www.thepharmamarketing.com/posters/%3Fcategoria%3D14&h=400&w=317&sz=65&hl=es&start=92&tbnid=J8Ey3fLx6YPCM:&tbnh=124&tbnw=98&prev=/images%3Fq%3Ddengue%26start%3D80%26ndsp%3D20%26svnum%3D10%26hl%3Des%26lr%3D%26sa%3DN>
14. <http://www.virus.med.puc.cl/viajero/dengue.html>
15. <http://www.cenave.gob.mx/dengue/default.asp?id=32>
16. <http://www.cenave.gob.mx/dengue/default.asp?id=14>
17. <http://www.cenave.gob.mx/dengue/default.asp?id=43>
18. <http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/dengue/slideset/spanish/index.htm>
19. <http://www.virus.med.puc.cl/viajero/famarilla.html>
20. http://www.medicinapreventiva.com.ve/articulos/fiebre_amarilla.htm
21. http://www.aeped.es/vacunas/pav/modulo2b/Modulo2b_1.htm
22. <http://www.idph.state.il.us/public/press06/9.26.06wnv.htm>



23.http://www.pasteur.fr/recherche/rage/page_seule_english.html

24.<http://healthlibrary.epnet.com/GetContent.aspx?token=23120774-23c3-48ec-8233-10212743adba&chunkiid=103515>

25.http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/rabies/Bats_&_Rabies/bats_sp.htm#top

26.http://geosalud.com/enfermedades_infecciosas/rabia.htm

27.<http://fai.unne.edu.ar/biologia/virologia/virologia1.htm>

28.<http://www.drscope.com/privados/pac/pediatrica/pb15/rabia.html>

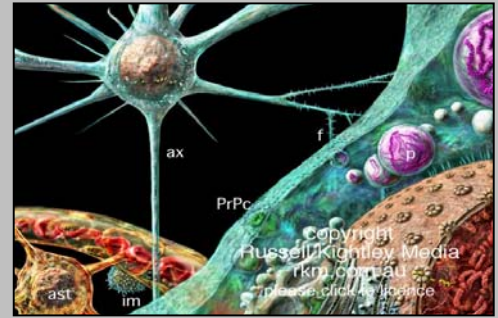
29.<http://www.invdes.com.mx/anteriores/Marzo1999/htm/rabia.htm>

AP. Autoria propia.
Kena Rodríguez Martín
Fernando Núñez Marrufo.



Parte 10:

Otros Virus y Priones.



Temas:

- I. **Virus Herpes Simple 6, 7 y 8 (HHV-6, 7 y 8).**
- II. **Priones.**

Bibliografía y direcciones electrónicas.



I. Virus Herpes simple 6, 7 y 8 (HHV-6, 7 y 8).

1. Antecedentes Históricos

El nombre de esta familia viral viene del griego "Herpein" (Deslizarse, aludiendo a su capacidad de pasar de infección crónica a latente y de aquí a recurrente). La prueba científica del paso de infección aguda a crónica se obtuvo en 1950 por Burnet y Buddingh. ^{=(1, 6, 7, 8, 9)}

En 1986 se identificó en leucocitos de sangre periférica el HHV-6. Existen dos tipos, A y B, este último asociado al exantema súbito, por lo que se clasificó en un nuevo género, *Roseolovirus*. Es un virus ampliamente distribuido en la población mundial y se adquiere a temprana edad, por el contacto con saliva infectada. ^{=(1, 6, 9)}

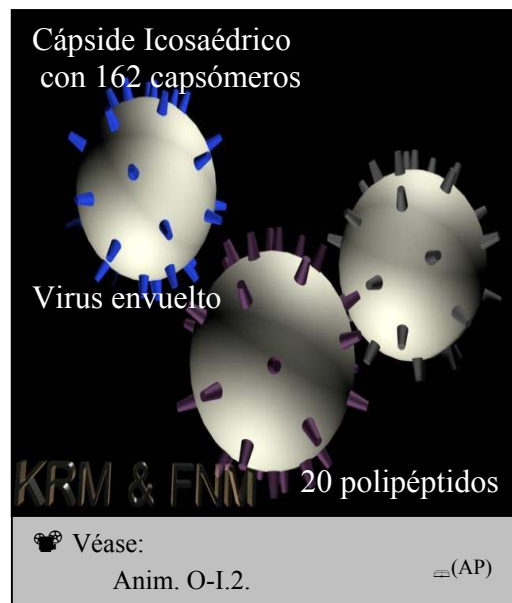
En 1990, se aisló el HHV-7 de linfocitos T CD4 activos en sangre periférica y hasta ahora se han identificado 5 cepas. Al igual que HHV-6, se encontraría ampliamente diseminado en la población general, elevándose la seroprevalencia de la población (60-80%) cerca de los 2 años de edad. ^{=(1, 6, 7, 8, 9)}

El virus herpes humano 8 (HHV-8) fue denominado inicialmente como virus herpes asociado a sarcoma de Kaposi (KSHV), debido a que, en 1994, se detectó originalmente en pacientes con SIDA que presentaban esta patología. Posteriormente, se ha detectado en todos los subtipos clínicoepidemiológicos de la enfermedad Sarcoma de Kaposi clásico y endémico, lesiones neoplásicas epiteliales de pacientes trasplantados y se han obtenido evidencias de su rol causal. También se ha asociado a carcinomas de células escamosas y basales en pacientes trasplantados con tratamiento inmunosupresor, pero no está confirmada su participación. ^{=(7, 8, 9)}

2. Descripción

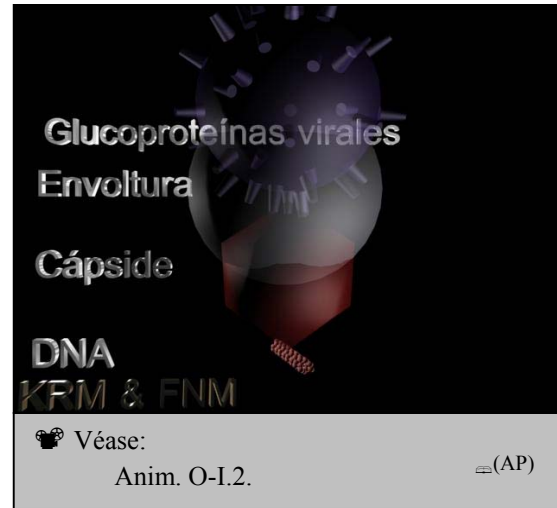
- Familia: Herpesviridae
- Género HHV-6: Roseolovirus
- Género HHV-7:
- Género HHV-8: Rhadinovirus
- 120 – 300 nm de diámetro
- Cápside icosaédrica c/162 capsómeros
- Virus envuelto
- Glucoproteína de envoltura
- 20 polipéptidos
- Adhesión
- Fusión viral
- Evasivos de la respuesta inmunitaria
- Tegumento (espacio entre envoltura y cápside)

^{=(1, 2, 4, 6, 7, 8, 9)}





- DNA bicatenario doble cadena lineal
- Polaridad (+)
- Proteínas que Codifica
 - Enzimas
 - DNA polimerasa
 - DNA dependiente
 - Enzimas depuradoras
 - Desoxirribonucleasa
 - Timidina quinasa
 - Ribonucleótido reductasa



3. Patogénesis

Los herpesvirus humanos se replican en las células permisivas para cada uno de ellos y permanecen latentes en éstas u otras células.

Durante la latencia, el DNA viral se encuentra en el interior del núcleo celular, pero no se detectan partículas virales; sin embargo, bajo ciertas condiciones, los virus nuevamente pueden replicarse, estableciendo una reactivación. Esta replicación en los órganos blanco puede ser asintomática, pero la excreción viral que se produce es igualmente infectiva para otro individuo. Por otra parte, los herpesvirus son capaces de evadir al sistema inmune por diversos mecanismos tales como permanecer latentes en células del SNC y del propio sistema inmune, expresar glicoproteínas en el manto que pueden ser receptor del fragmento Fc de las inmunoglobulinas y de C3b del complemento, disminuir la expresión del MHC-1 al unir la fracción $\beta 2$ microglobulina al interior de la célula infectada y fusionar membranas celulares, permitiendo su diseminación por contigüidad. ^(1,9)

✓ **El HHV-6;** es linfotrópico (infecta LTCD4), pero se ha detectado en múltiples tejidos y secreciones del organismo, incluyendo la sangre. Puede haber transmisión intrauterina y en transplante de órganos. ^(1,9)

✓ **El HHV-7;** siendo su principal sitio de replicación la glándula salival, generalmente se transmite por la saliva. Existe interferencia recíproca con el HIV ya que ambos virus utilizan el receptor CD4 para infectar LT. Recientemente se ha comprobado que puede infectar monocitos-macrófagos CD68. ^(1,9)

Se ha detectado en individuos sanos en altos niveles en pulmón, piel, glándula mamaria, en baja cantidad en hígado, riñón y amígdalas. Esto indicaría que además de establecer latencia en células mononucleares de sangre periférica, el virus permanecería en forma persistente en tejidos. ^(1,9)

✓ **El HHV-8;** este virus infecta a células endoteliales, linfocitos T y principalmente, linfocitos B. En las lesiones del Sarcoma de Kaposi se observa proliferación de células



endoteliales, angiogénesis que estaría inducida por citoquinas y factores de crecimiento. ^{=(1,9)}

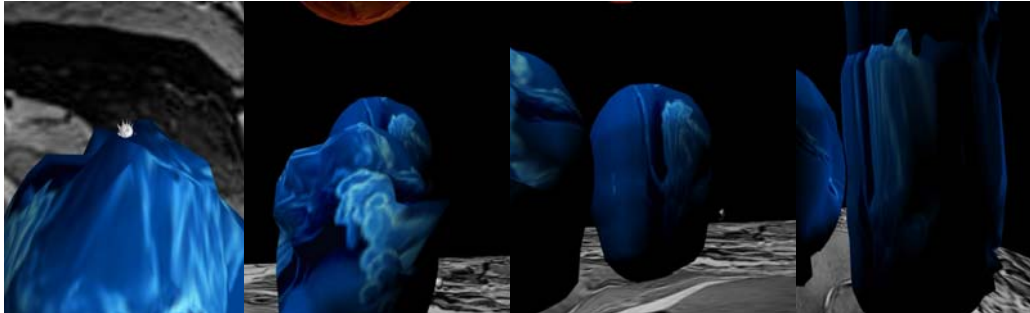


Fig. O-I.3. Representación del mecanismo patogénico de los virus Herpes Simple 6, 7 y 8. Véase anim. Ex-I.3. ^{=(AP)}

4. Cuadro clínico

✓ **HHV-6:** Generalmente la infección es asintomática. En los niños es la causa del exantema súbito, un cuadro de fiebre alta, pudiendo llegar a 40°C, de 3-5 días de duración, y en quienes, el descenso de la fiebre se acompaña de la aparición súbita de un exantema en el 30% de los casos. Este exantema macular o maculopapular, se inicia en el tronco para después diseminarse a las extremidades y a la cara. Puede acompañarse de adenopatías cervicales, de esplenomegalia y de compromiso del SNC ocasionando convulsiones. La recuperación es completa, aunque hay casos de hepatitis fulminante. También se ha detectado en LCR de niños con meningoencefalitis aséptica. En adultos se ha asociado al síndrome de fatiga crónica y mononucleosis infecciosa y en inmunosuprimidos puede comprometer gravemente distintos órganos, entre ellos la médula ósea, causando fiebre, leucopenia, exantema, encefalitis y neumonitis. Puede potenciar los efectos del CMV en trasplantados de órganos sólidos y aumentar la replicación del VIH. Los niños que adquieren la infección durante la gestación pueden presentar secuelas neurológicas. ^{=(1,9)}

✓ **HHV-7:** Al igual que HHV-6, el HHV-7 es un patógeno emergente en población de inmunocomprometidos, principalmente en pacientes trasplantados y con SIDA. Se ha relacionado con numerosas patologías como el exantema súbito, la mononucleosis infecciosa y el síndrome de fatiga crónica, pero su papel no está claro. Siendo su principal sitio de replicación la glándula salival, generalmente se transmite por la saliva. Existe interferencia recíproca con el HIV ya que ambos virus utilizan el receptor CD4 para infectar linfocitos T. ^{=(1,9)}

✓ **HHV-8:** El sarcoma de Kaposi es una neoplasia vascular maligna. Se caracteriza por la aparición de lesiones nodulares violáceas, de rápida evolución, principalmente en piernas y



cara. En las formas agresivas, se desarrolla una enfermedad generalizada que afecta a mucosas, ganglios, glándulas salivales, entre otros. ^{=(1,9)}



Fig. O.I.4. cuadro clínico del HHV-6 y HHV-8

5. Epidemiología

✓ **HHV-6 y HHV-7:** Los seres humanos son los únicos hospederos naturales conocidos del HHV-6 y del HHV-7. Afecta a los lactantes entre los 6 a 18 meses de vida. El período de incubación es de 9 a 10 días. Se presenta el exantema súbito (HHV-6) en aproximadamente el 20% de los niños. Al igual que HHV-6, se encontraría ampliamente diseminado en la población general, elevándose la seroprevalencia de la población (80%) cerca de los 2 años de edad. ^{=(1,4,5,9)}

✓ **HHV-8:** Al parecer este virus no se encuentra ampliamente diseminado en la población general, habiéndose detectado anticuerpos específicos en el 9.5% de donantes de sangre, en el 34% de pacientes con SIDA y sin sarcoma de Kaposi y en el 85% de pacientes con ambas patologías. Hay evidencias de su transmisión sexual (detección en paciente homosexual no SIDA), pero sólo se ha detectado virus en la saliva. ^{=(1,4,5,9)}

6. Diagnóstico

✓ **HHV-6:** En general, sólo se requiere en inmunocomprometidos. El aislamiento viral es la técnica de referencia, y se realiza cultivando células mononucleares de sangre periférica con linfocitos de cordón umbilical. También es posible detectar anticuerpos específicos como IgG mediante IFI o ELISA y amplificar el DNA viral por PCR. ^{=(1,4,6)}

✓ **HHV-7:** Las principales herramientas diagnósticas son la detección del DNA viral mediante PCR y la detección de Ac específicos utilizando células infectadas. Estos presentan reacción cruzada con antígenos del HHV-6, por lo que se están desarrollando



reactivos serológicos más específicos. Se puede aislar el virus de saliva y linfocitos de sangre periférica. ^{=(1, 6, 7, 8, 9)}

✓ **HHV-8:** Se realiza por detección de anticuerpos por ELISA o IF en cultivos celulares infectados y por Western blot. El aumento de los títulos de anticuerpos se asocia a progresión de la enfermedad. La PCR a partir de tejidos es una alternativa. ^{=(1, 4, 6, 7, 8, 9)}

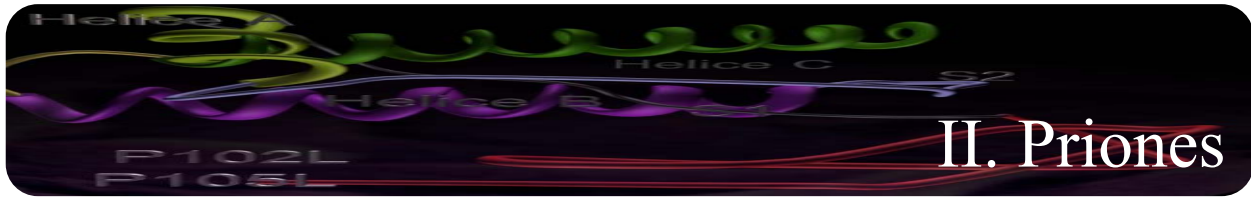
7. Profilaxis y tratamiento

✓ **HHV-6:** El tratamiento sería necesario en la población de inmunocomprometidos y, aunque el ganciclovir y el foscarnet han mostrado actividad contra el HHV- 6 *in vitro*, no se ha demostrado su eficacia clínica. No se dispone de vacuna. ^{=(1, 6, 7, 8, 9)}

✓ **HHV-7:** No existen tratamientos ni vacuna de eficacia comprobada para este virus.

✓ **HHV-8:** No se dispone de antivirales ni de vacuna. El mejor tratamiento del sarcoma de Kaposi es la reconstitución del sistema inmune del paciente, como se ha observado con el uso de la terapia antiretroviral HAART en seropositivos para VIH. ^{=(1, 6, 7, 8, 9)}

▲ HAART: Esto se debe principalmente al uso de la terapia antiretroviral altamente activa (HAART, siglas en inglés) que puede restaurar y proteger la función del sistema inmunológico y prevenir que las personas con VIH progresen al SIDA o mueran de una condición relacionada al VIH. ^{=(1, 6, 9)}



1. Antecedentes Históricos

El término "prion" es usado para describir el agente infeccioso responsable de varias enfermedades neurodegenerativas

encontradas en los mamíferos. La palabra en sí deriva de "proteinaceous infectious particle", definición propuesta por Stanley B. Prusiner. Partícula infecciosa pequeña de carácter proteínico que es resistente a la inactivación por la mayoría de métodos que modifican ácidos nucleicos. Agente causal de la encefalopatías espongiformes transmisibles. ^{=(1, 10)}

✓ 1920. Creutzfeldt describe por vez primera una demencia progresiva en una mujer de 22 años. ^{=(1, 10)}

✓ 1921. Jakob refiere hallazgos similares en cuatro casos, y desde entonces se define la enfermedad descrita por estos dos científicos (CJD) Creutzfeldt-Jakob (producía anomalías en el cerebro). ^{=(1, 10)}

✓ 1954. Sigurdsson introduce en concepto de infecciones lentas (Prusiner corrige más tarde señalando que no están producidas por ningún agente infeccioso). ^{=(1, 10)}

✓ 1959. El grupo de Klatzo observa similitudes histopatológicas entre el kuru ("sacudidas o temblores") y CJD. Hadlow describe este mismo parecido pero con el Scrapie (encefalitis espongiforme), común en ovejas y cabras. ^{=(1, 10)}

✓ 1960. El grupo de Gajdusek logra transmitir experimentalmente a monos la enfermedad de CJD. ^{=(1, 10)}

✓ 1976. Daniel Gajdusek (junto a Baruch Blumberg) es galardonado con el Nobel de Medicina por sus aportaciones al conocimiento de las enfermedades infecciosas provocadas por virus de acción lenta. ^{=(1, 10)}

✓ 1982. Stanley B. Prusiner propuso el nombre de *prion* al agente vinculado a un grupo de desórdenes degenerativos del sistema nervioso central, que comparten características patológicas crónicas y progresivas. ^{=(1, 10)}

✓ 1997. Prusiner recibe el premio Nobel de Medicina por su descubrimiento de los priones. ^{=(1, 10)}



2. Descripción

=(1, 2, 3)

- Constitución: partículas proteínicas carentes de DNA
- Es un agente más pequeño que la mayoría de los virus
- Resistente:
 - Calor
 - Rayos ultravioletas
 - Radiación ionizante
 - Desinfectantes comunes

Constitución PrP

Cuatro regiones de estructura secundaria

- H1
- H2
- H3
- H4

3 zonas

- hélice- α
 - A
 - B
 - C
- hoja- β
 - S1
 - S2



 Véase:

Anim. O-II.2

=(AP)



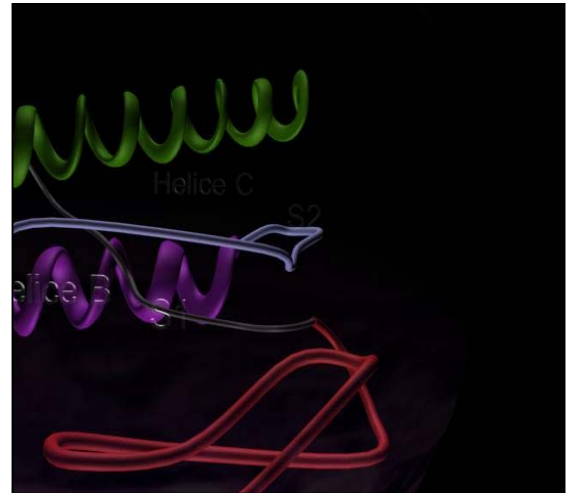
Proteasa-sensible (PrPsen o PrPc celular)

Constitución

- Una sola cadena peptídica
- Contiene un 40% de hélice- α
- Muy poca proporción de hoja- β
- 33-35 kDa

Localización

- Bazo
- Músculo esquelético
- Pulmones
- Cerebro es de 10-50 veces más abundante
- Neuronas (botones sinápticos como proteína de membrana)



👁 Véase:

Anim. O-II.2

⊞(AP)

Proteasa-resistente (PrPres o PrPsc scrapie)

Constitución

- 30% de hélice-a
- 45% de hoja-b
- 33-35 kDa

Localización

- cerebro de animales con Scrapie
- se acumula dentro de las células nerviosas formando agregados



C. Weissmann, propone que el agente está formado por dos componentes:

- El PrPcs (apoprion), que puede causar enfermedades transmisibles incluso libre de ácidos nucleicos

- Un ácido nucleico (coprion), del cual pueden existir muchas variantes. Es el que determina las propiedades fenotípicas que definen el linaje del agente infeccioso. Ambas partes constituyen lo que él denominó holoprion ^(1, 2, 3)



3. Patogénesis

El prion es ingerido y absorbido por la pared intestinal y las placas de Peyer; se da la fagocitosis por células y después se replica, primero en los nódulos linfáticos locales, y luego en el bazo u otros órganos linfáticos, se da la propagación hacia el Sistema Nervioso Central (SNC). Muchos de estos lugares están inervados y el prion puede ascender a un nervio o al SNC. ^{=(1, 10, 13)}

En el SNC la PrPsc es captada por fagocitosis en neuronas y transportadas al lisosoma para su degradación, donde se produce contacto entre PrPsc y PrPc, la primera induce el plegamiento de la segunda. ^{=(1, 10, 13)}

Las PrPsc son resistentes a las proteasas y se acumulan, los lisosomas revientan cuando se supera un determinado volumen, liberando al citosol las PrPsc y proteínas hidrolíticas que contenían. Las proteínas hidrolíticas degradan las células y las PrPsc quedan libres en el espacio extracelular, se agregan y forman placas amiloides. El proceso se repite en las células adyacentes, creando agujeros en el tejido cerebral. ^{=(1, 10, 13)}

Finalmente la célula muere por apoptosis y la proteína anormal, se acumula en el cerebro.

Las bases genéticas para estas enfermedades son una serie de mutaciones puntuales e inserciones. ^{=(1, 10, 13)}


La **PrPc**, es sintetizada en el retículo endoplasmático, modificada en el Aparato de Golgi y transportada a la superficie celular donde se une a un glicofosfatidil inositol (GPI). Como otras proteínas unidas a GPI, la **PrPc** parece reintroducirse en la célula a través de compartimentos subcelulares por moléculas de colesterol. La no unión de GPI hace disminuir fuertemente la síntesis de **PrPsc**. ^{=(1, 10, 13)}

Se ha observado transmisión heredada, mutación espontánea y transmisión iatrogénica (por medicamentos y tratamientos médicos) de CJD de un paciente a otros a través del uso de electrodos cerebrales, transplantes de córneas, injertos de duramadre o inyecciones de hormona del crecimiento. Hay evidencias de estudios *in vivo* e *in vitro* de que las proteínas normales pueden desencadenar cambios en la conformación de las proteínas del hospedero, produciendo la enfermedad. ^{=(1, 10, 13)}

La transmisión horizontal (por infección), a parte de los mecanismos de inoculación, no suele ocurrir en la inmensa mayoría de los casos. La transmisión por transfusión sanguínea no ha sido demostrada, sin embargo, algunos centros excluyen como donantes de sangre a personas que padecen de CJD. Los priones responsables de las encefalopatías espongiformes, son proteínas que todos, animales y humanos, afectados o no por la enfermedad transportamos en nuestro organismo. La única diferencia entre los priones sanos y enfermos es que, en estos, su estructura se pliega de forma distinta. Se podría decirse que los priones enfermos fabrican camas o moldes a la medida de la enfermedad, moldes en los que "caen" los priones naturales para posteriormente, aparecer con la estructura patológicamente modificada. ^{=(1, 10, 13)}



Fig. O-II.3. Representación del mecanismo patogénico de los Priones.

Véase  anim. O-II.3. ^{=(AP)}



4. Cuadro clínico

Los priones causan una variedad de enfermedades neuronales degenerativas del sistema nervioso central, que pueden ser infecciosas, heredadas o esporádicas en

origen. ^{=(1, 11)}

El agente no causa reacciones inflamatorias o inmunitarias detectables ni se ha observado al microscopio. Algunas enfermedades por priones humanos están vinculadas a factores mendelianos dominantes, debidas a mutaciones en el gen **PrP**, que se han observado en diferentes familias. ^{=(1, 11)}

La fase de incubación o período asintomático se estima que puede ser prolongada, en algunos casos hasta 20 años. La fase de enfermedad declarada, es una fase avanzada, desde que aparecen los síntomas con rápida progresión hasta la defunción en el período de un año, en promedio. En la enfermedad CJD hay pronta sucesión de apatía, pérdida de memoria, demencia permanente, incoordinación neuromotriz y pérdida del habla. ^{=(1, 11)}

- En **animales**, las enfermedades más conocidas son:
 - Encefalopatía espongiforme bovina (BSE), ("Vacas locas").
 - Scrapie (ovejas).
 - Encefalopatía transmisible (visones).
 - Enfermedades crónicas de desgaste (mulas, ciervos, alces).

- Los **humanos** son susceptibles a varias enfermedades vinculadas a priones:
 - Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD).
 - Síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheiner (GSS).
 - Kuru.
 - Insomnio fatal familiar (FFI).
 - Síndrome de Alpers.

- El **Kuru**, una enfermedad neurodegenerativa sólo ha sido observado entre las tribus de Papúas de las montañas de Nueva Guinea. En 1957, Vincent Zigas del Ministerio de Salud Pública de Australia y el Dr. Carleton Gajdusek del U.S. National Institutes of Health describieron esta rara enfermedad caracterizada por una falta de coordinación y en sus últimos estadios por demencia. Los individuos afectados probablemente se contagiaban del Kuru en un ritual de canibalismo, por el que se honraba a los maestros comiéndose el cerebro. La práctica fué inmediatamente prohibida y desde entonces el Kuru ha prácticamente desaparecido ^{=(1, 11)}

- La **enfermedad de Creutzfeldt-Jacob**, por el contrario, ocurre en todo el mundo a razón de uno o 2 casos al año por millón de habitantes, siempre a una edad de 60 o más años. Aproximadamente un 10-15% de los casos parecen ser hereditarios, y en algunos casos producidos por contaminaciones en transplantes de córnea, implantación de electrodos en la duramadre o en el cerebro o por inyección de hormona del crecimiento de origen humano (antes que esta hormona se obtuviera por ingeniería genética). ^{=(1, 11)}

- La **encefalopatía bovina espongiforme** (BSE) o "enfermedad de las vacas locas" es una enfermedad que, en el hombre, se presenta como una variante de la enfermedad de



Creutzfeldt-Jacob. A diferencia de la anterior, puede aparecer en personas jóvenes, incluso adolescentes. ^{=(1, 11)}

▪ Otras dos enfermedades también producidas por priones son la **enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker** que se manifiesta por ataxia y otros signos de daños al cerebelo y el **insomnio familiar fatal**, una enfermedad en la que la demencia es consecuencia de las dificultades para dormir que experimenta el paciente. Esta es una enfermedad recientemente descubierta por Elio Lugaresi y Rossella Medori de la Universidad de Bolonia y Pierluigi Gambetti de la Case Western Reserve University. ^{=(1, 11)}

5. Epidemiología

La distribución de los priones es a nivel Mundial.

Los métodos de transmisión son los siguientes:

- Herencia
- Mutación espontánea
- Transmisión iatrogénica (por medicamentos y tratamientos médicos) de CJD
- Paciente a paciente
- Través del uso de electrodos cerebrales
- Transplantes de córneas
- Injertos de duramadre
- Inyecciones de hormona del crecimiento
- Consumo de alimentos de origen animal contaminados. ^{=(1, 3, 5, 12)}

6. Diagnóstico

El diagnóstico se establece por aumento de transaminasas compatible con hepatitis aguda y un patrón serológico típico. ^{=(1, 3, 5)}

No se dispone de pruebas para la detección en seres vivos, salvo el estudio patológico.

No se ha observado en tejido cerebral humano o animal PrPsc sin enfermedad priónica. Esto permite utilizarla como marcador de diagnóstico patológico. El Western Blot es una buena técnica, sensible y específica para la detección de PrPsc después de digerirlo con proteinasa K en homogeneizados cerebrales. Se extrae la proteína y se separa por electroforesis en gel de poliacrilamida. Se transfiere a una membrana de nitrocelulosa y se realiza un ensayo de inmunoenzima. ^{=(1, 3, 5)}

La inmunohistoquímica puede detectar PrPsc en secciones de tejido embebido en parafina, fijado con formalina, usando varios pretratamientos. Entre estos, el más simple y efectivo para la tinción de la proteína, así como de otros depósitos amiloides, es el tratamiento con 90-100% de ácido fórmico de secciones desparafinadas. ^{=(1, 3, 5)}



7. Profilaxis y tratamiento

Aunque todavía no sabemos demasiado sobre como afectan los priones al cerebro, el hecho de conocer la estructura tridimensional de las partículas infectantes puede llevar al desarrollo de fármacos. Si la PrPc tiene una estructura de hélice- α con cuatro regiones u hojas como parece desprenderse de los estudios de modelización molecular, un fármaco que se uniese a las 4 hojas lo podría estabilizar. Otra posibilidad terapéutica se desprende de los hallazgos antes descritos de que los animales que carecen del gen PrP se desarrollan y tienen una fisiología normal. Una terapia génica destinada a eliminar estos genes del cerebro de los enfermos o el desarrollo de fármacos que bloqueasen la expresión de los mismos, podrían acabar con la enfermedad, ya que se sabe que para que los priones puedan desarrollarse es necesario que exista una reserva de PrPc. La anfotericina, un antibiótico que frena la exocitosis retarda el desarrollo de las enfermedades por priones en el ratón, desafortunadamente, parece tener poca efectividad en el hombre. ^(1, 11, 13)

Otra posibilidad terapéutica podría consistir en fármacos que inhiban la interacción PrPc-PrPcs y cualquier producto que de alguna manera interfiera con los procesos de endocitosis, exocitosis, tráfico intracelular y degradación proteica, en particular de la PrPc.

Desafortunadamente, todo lo anteriormente expuesto es especulativo y al día de hoy no existe ninguna terapia efectiva de las enfermedades inducidas por priones. ^(1, 11, 13)



Bibliografía y direcciones electrónicas.

Parte 10

Otros Virus y Priones.

1. PATRICK R. MURRAY
Microbiología médica 4ª edición
editorial Elsevier. Madrid 2002.
2. RAÚL ROMERO CABELLO.
Microbiología y parasitología humana
2ª edición editorial panamericana.
Bogota. 2000.
3. TINO F. SCHWARZ. **Imported virus infections.** Ed. Springer Wien New York.
Australia 1996.
4. S.E. LURIA. **Virología general.**
Ediciones omega S.A. España, 1987.
5. BETTY A. FORBES PHD.
Diagnóstico microbiológico 11ª ed
editorial Médica Panamericana. Buenos
Aires Argentina. 2004.
6. http://www.viracor.com/diagnostic-virals-hhv6_overview.htm
7. http://www.viracor.com/diagnostic-virals-hhv7_overview.htm
8. http://www.viracor.com/diagnostic-virals-hhv8_overview.htm
9. <http://www2.cbm.uam.es/jalopez/HSV/HERPESVIRUS.htm#Uno>
10. <http://anm.encolombia.com/academ26164-ayer2.htm>
11. <http://anm.encolombia.com/academ26164-ayer.htm>
12. <http://anm.encolombia.com/academ26164-ayer4.htm>
13. <http://staff.science.uva.nl/~dcslob/lesbrieven/Corine/TEKST.HTML#BOVEN>

AP. Autoria propia
Kena Rodríguez Martín
Fernando Núñez Marrufo



Resultados.

Se obtuvo un compendio ilustrado de virología médica que permite al alumno y al usuario obtener un apoyo visual de los agentes virales causales de infecciones de interés médico, este compendio va acompañado de un CD-ROM, en el cual vienen plasmados estructuras tridimensionales de los virus, elaborados por los autores de esta tesis por medio del programa 3D studio basándonos en los textos y fotografías microelectrónicas descritas por diversos autores e investigadores.

Como resultado de este trabajo obtendremos la satisfacción que los compañeros que cursen la carrera de químico farmacéutico biólogo, el paquete terminal de bacteriología diagnóstica, la materia de virología médica, les ayude a comprender y visualizar los virus de interés médico, para una mayor comprensión de los temas contemplados en el programa de la unidad V de dicha materia.

Discusión.

En los últimos años los adelantos tecnológicos, han permitido desarrollar técnicas cada vez más precisas, las herramientas computacionales, nos ayudan a realizar procesos más rápidos y eficientes.

En la virología el uso de computadoras, nos han permitido llevar a cabo la secuencia de los ácidos nucleicos de diferentes virus, a realizar diagnósticos más confiables y seguros, existen diversos programas de computadora que permiten describir estructuralmente la morfología viral a través de la captura de un microscopio electrónico, esto nos aporta una mayor comprensión del comportamiento de estos microorganismos y de la evolución de las enfermedades que provocan.

En esta ocasión, durante el desarrollo de esta tesis, hemos enfocado el uso de programas de computadora para enriquecer la docencia, logrando conjuntar un trabajo escrito y información reunida en un disco compacto, para facilitar la comprensión de los temas correspondientes a la unidad V de la materia de virología médica, siendo más atractiva y de consulta rápida.

El programa 3D studio MAX 5, nos ha permitido crear una serie de animaciones que ilustran parte del contenido del compendio realizado, de esta manera el lector puede apoyarse en temas como; morfología viral, patogénesis, cuadro clínico y tratamiento. Cada animación, fue realizada tomando en cuenta las descripciones mencionadas por investigadores que realizaron sus estudios particulares de cada virus, los cuales fueron plasmados en; libros, artículos, revistas científicas, revistas electrónicas o páginas web, obteniendo las bases, para estructurar y obtener una perspectiva tridimensional de los puntos mencionados con anterioridad. Lo interesante de este trabajo es que permite al usuario, desarrollar su imaginación, aspecto que ha sido factor importante en los grandes descubrimientos científicos.



A lo largo de nuestra carrera hemos consultado una infinidad de libros de los cuales descubrimos que los mas ilustrados, mejor organizados y coloridos, atraen de mejor manera a diferentes personas, resultando una agradable lectura con la consiguiente comprensión del tema consultado. En los últimos años muchos libros han incorporado el uso de discos compactos que contienen información interactiva referente a los temas del libro siendo así mas atractivos y mejor aún permite interactividad del usuario con la información contenida en el libro, esto nos resultó en un motor importante para decidir a realizar un trabajo de tesis con estas características, incorporando una mejora más, el uso de la animación 3D.

Conclusiones.

- Se elaboró un compendio escrito englobando los temas del plan de estudios de la asignatura de virología médica, dándole un formato agradable y ordenado, que resulta atractivo para el lector.
- El compendio se enriqueció con ilustraciones, tablas, cuadros, y un disco compacto que contiene las animaciones en un formato mpeg, para reproductores windows media y presentaciones power point, las cuales contienen un mayor número de imágenes, todas las tablas, gráficos y animaciones del compendio.
- Las presentaciones en power point resultaron ser interactivas, ya que se logró crear hipervínculos que permiten desplazarse dentro de las diapositivas, por capítulos y temas.
- Se realizó una guía de uso mediante la cual se establecen los criterios en la elaboración de las claves que se encuentran dentro de la tesis que a su vez establecen la relación con los ejemplos ilustrados y las animaciones localizadas en los discos compactos.
- Se logró obtener la información necesaria para la elaboración del compendio, a través de libros especializados, revistas electrónicas, artículos científicos y páginas web.



Lista de abreviaturas.

A

- ACI.** Anemia crónica de inmunodeficientes.
- ACV.** Aciclovir
- Ad.** Adenovirus
- ADN ó DNA.** Ácido desoxirribonucleico.
- ALT.** Alanina aminotransferasa.
- ARN ó RNA.** Ácido ribonucleico.
- AST.** Aspartato aminotransferasa.
- ATLL.** Agente causal de la leucemia del células T del adulto.

B

- BSE.** Encefalopatía bovina espongiiforme.

C

- CACU.** Cáncer cérvico uterino.
- CAT.** Crisis aplásica transitoria.
- CDC.** Centro para el control de las enfermedades.
- CJD.** Enfermedad Creutzfeldt- Jacob
- CID.** Coagulación intravascular diseminada.
- CMV.** Citomegalovirus.
- CPC.** Creatina fosfocinasa
- CRS.** Complejo relacionado con el SIDA.
- CSC.** Conteo sanguíneo completo.

D

- Da.** Daltons.
- DC.** Dengue clásico.
- DEET.** N,N-dietil-m-toluamida.
- DL.** Dosis letal.
- DTH.** Hipersensibilidad de tipo retardada.

E

- EA.** Antígeno temprano.
- EBNA.** Antígeno nuclear de Epstein Barr.
- ECP.** Efecto citopático.
- EI.** Eritema infeccioso.
- EIA.** Enzimoinmuno análisis.
- ELVIS.** Sistema ligado a enzimas inducible por el virus

F

- FAMA.** Fluorescencia directa de anticuerpos contra el antígeno de membrana.
- FC.** Fijación del complemento.
- FDA.** Administración de drogas y alimentos.
- FFI.** Insomnio fatal familiar.



FHD. Fiebre hemorrágica por Dengue.

FHE. Fiebre hemorrágica por Ébola.

FMDV. Síndrome pie-mano-boca.

G

Gp ó gp. Glucoproteína.

GPI. Glicofosfatidil inositol.

H

HA. Hemaglutinina.

HAART. Terapia antirretroviral altamente activa.

HPS. Síndrome pulmonar por Hantavirus.

HTLV. Virus linfotrópico de células T humanas.

I

ICAM. Moléculas de adhesión intracelular.

IF. Inmunofluorescencia.

IFI. Inmunofluorescencia indirecta.

IFPT. Inmunofluorescencia directa con anticuerpos monoclonales.

Ig. Inmunoglobulina.

IgA. Inmunoglobulina A.

IgG. Inmunoglobulina G.

IgM. Inmunoglobulina M.

IHA. Inhibición de la hemaglutinación

IL. Interleucinas.

InDRE. Instituto de diagnóstico y referencia epidemiológica.

IRA. Infección respiratoria aguda.

K

kd. Kilodaltones.

L

LAV. Linfadenopatía asociada a virus.

LCR. Líquido cefalorraquídeo.

LCP. Linfocitoféresis.

LDH. Lactato deshidrogenasa.

LT. Linfocitos T.

LTA. Leucemia/linfoma de células T del adulto.

LTH. Linfocitos T cooperadores.

M

MAH ó HAM. Mielopatía asociada con HTLV

MARS. Sistema molecular absorbente recirculatorio.

MNI. Mononucleosis infecciosa.

MHC. Complejo mayor de histocompatibilidad.



N

NA. Neuroaminidasa.

NASBA. Amplificación isotérmica basada en la secuencia de ácidos nucleicos.

NK. Células naturales asesinas.

O

OMS. Organización mundial de la salud.

OPS. Organización panamericana de salud.

ORF. Marco abierto de lectura.

P

Pb ó pb. Pares de bases.

PCR. Reacción en cadena de la polimerasa.

PHE. Proteína específica del hígado.

PHEF. Plan hemisférico de erradicación de la fiebre aftosa.

PrP ó PrPsen. Proteasa sensible.

PrPsc ó PrPres. Proteasa resistente o scrapie.

P-B19. Parvovirus B-19

R

RE. Retículo endoplásmico.

RFLP. Patrón de migración de fragmentos resultantes.

RIA. Radioinmunoensayo.

RIBA. Prueba de inmunoblot recombinante.

RNP. Ribonucleoproteína.

RREID. Inmunodiagnóstico enzimático rápido de la rabia.

RT-PCR. Reacción en cadena de la polimerasa transcriptasa inversa.

S

SARS. Síndrome respiratorio agudo severo.

SCPH. Síndrome cardiopulmonar por Hantavirus.

SIDA. Síndrome de la inmunodeficiencia adquirida humana.

SNC. Sistema nervioso central.

SLAM. Molécula de señal de activación de linfocitos

SRC. Síndrome de rubéola congénita.

SRSV. Virus estructurados pequeños y redondos.

SSA. Secretaría de salud

SSD. Síndrome de shock por dengue.

T

TBC. Tuberculosis.

TC. Tomografía completa.

TCR y F. Tos, conjuntivitis, rinitis y fotofobia.

TGO. Transaminasa glutámico oxalacética.

TGO. Transaminasa glutámico pirúvica.

TNF. Factor de necrosis tumoral.



TPT. Tiempo de protombina.
TTP. Tiempo de tromboplastina parcial
TSP ó PET. Paraparesia espástica tropical.

U

UARDS. Síndrome de distrés respiratorio de etiología inexplicada.
UI. Unidad internacional.
UNICEF. Fondo de las naciones unidas para la infancia.

V

VEB. Virus Epstein-Barr.
VCA. Antígeno de cápside viral.
VCDH. Vacunas de células diploides humanas.
VHA. Virus de la hepatitis A
VHB. Virus de la hepatitis B
VHC. Virus de la hepatitis C
VHE. Virus de la hepatitis E
VHS. Virus herpes simple.
VHSK ó KSVH. Virus herpes simple asociado a sarcoma de kaposi.
VIH. Virus de la inmunodeficiencia humana.
VIS. Virus de la inmunodeficiencia simiesca.
VN. Virus neutralización.
VON ó VWN. Virus del oeste del Nilo.
VP. Proteína viral.
VPH ó PVH. Virus del papiloma humano.
VRA. Vacuna en mono Rhesus absorbidas.
VRS ó VSR. Virus respiratorio sincicial.
VVZ ó VZV. Virus varicela zoster.



Glosario.

A

Acantosis: Son eritrocitos espiculados en donde los extremos de las espículas son bulbosos y redondeados, se observan en algunos casos de hepatopatías.

Acantosis: Se presenta como un oscurecimiento de la piel del cuello, de los pliegues de las axilas y las ingles, y con menor frecuencia detrás de las rodillas, en el dorso de las manos y los nudillos o en la periferia del ombligo. Son placas de color café, de aspecto aterciopelado, semejante a la piel de elefante, no provocan al paciente mayor sintomatología.

Ácido desoxirribonucleico (DNA): Macromolécula que normalmente está formada por cadenas polinucleotídicas antiparalelas, unidas por puentes de hidrógenos, en la que el residuo azúcar es la desoxirribosa. Es la principal molécula que contiene información genética.

Ácido ribonucleico (RNA): Ácido nucleico caracterizado por el azúcar ribosa y la pirimidina uracilo, generalmente un polinucleótido de cadena sencilla. Se reconocen varios tipos, como el RNA ribosómico, el RNA mensajero, el RNA nuclear heterogéneo.

Ácido siálico: Pequeña molécula, perteneciente a la familia de los conocidos como ácidos siálicos. En los años 40 se describió el ácido N-acetilneuramínico, Neu5Ac, glúcido de 11 átomos de carbono al que, también, se le denominó ácido siálico, actualmente se consideran los ácidos siálicos como una familia de azúcares que suelen presentarse unidos conjugados a proteínas (glicoproteínas), lípidos (glicolípidos) y otros polímeros. Participan en variadas funciones, como la recepción de mensajes procedentes de otras células o en la comunicación de las células cerebrales durante las etapas de su formación y desarrollo. En vertebrados, los ácidos siálicos forman parte, generalmente, de estructuras macromoleculares como glicoproteínas y gangliósidos y de forma libre en secreciones y tejidos.

Amiloide: Sustancia amorfa y transparente que se deposita en los tejidos animales atacados por degeneración amiloidea.

Amiloidosis: Es una enfermedad producida por la acumulación anormal de una proteína, la β -amiloide, en distintos tejidos u órganos corporales.

Antigenemia: Presencia de antígeno en la sangre, principalmente antígenos virales.

Antioncogen: También conocido como gen supresor tumoral, su función normal es bloquear la división celular en respuesta a determinados factores inhibidores del crecimiento. Cuando muta, puede contribuir a la formación de una célula cancerosa.

Angiogénesis: Es el proceso fisiológico que consiste en la formación de vasos sanguíneos nuevos a partir de los vasos preexistentes. Es un fenómeno normal durante el desarrollo embrionario, el crecimiento del organismo y en la cicatrización de las heridas. Sin embargo también en un proceso fundamental en la transformación maligna del crecimiento tumoral.

Anorexia: Consiste en un trastorno de la conducta alimentaria que supone una pérdida de peso provocada por el propio enfermo y lleva a un estado de inanición.

Artritis: Es una inflamación de una o más articulaciones que provoca dolor, hinchazón y movimiento limitado. La artritis involucra la degradación del cartílago, el cual normalmente protege la articulación, permitiendo el movimiento suave.

Artralgia: Es un dolor que afecta a una o más articulaciones.



Ataxia: Es una anomalía en el control muscular o una incapacidad para coordinar los movimientos de una manera fina, lo cual ocasiona un movimiento espasmódico e inestable del tronco o las extremidades.

B

Belfos: Labio del caballo o de otras bestias, tienen el labio inferior más grueso que el labio superior.

Bradiquininas: Las Bradiquininas producen vasodilatación, edema, dolor, prurito y contracción del músculo liso.

Bronquitis: Es un proceso inflamatorio que afecta la tráquea y los bronquios grandes y de mediano calibre; ocasionalmente hay compromiso de los bronquios más pequeños y los bronquiolos y generalmente se acompaña de proceso inflamatorio de las vías respiratorias superiores o va precedido de este. Es una enfermedad febril autolimitada generalmente precedida por infección de vías respiratorias superiores caracterizada por la presencia de tos y estertores roncales; es frecuente que el paciente asocie síntomas de laringitis y traqueítis a diferencia de la bronquitis asmática la cual se acompaña de espasmo bronquial y dificultad respiratoria secundaria.

Bronquiectasias: Es una enfermedad crónica que se caracteriza por dilatación permanente de los bronquios, cuyas paredes sufren periódicamente infección que puede extenderse al tejido pulmonar circundante. En la bronquiectasia, el olor del esputo es desagradable, repugnante, de aspecto mucopurulento, purulento o mezclado con sangre.

C

Cebador: En los ácidos nucleicos, corto fragmento de RNA o de DNA de cadena sencilla que es necesario para el funcionamiento de las polimerasas.

Cefalea: Molestias craneales en forma de pesadez o tensión que suelen darse en un solo lado de la cabeza. Habitualmente su significado es incierto ya que puede ser indicativo de una enfermedad grave o bien puede ser síntoma de cansancio o estrés.

Células gliales: Al conjunto de células gliales se las denomina genéricamente glía o neuroglía. Hay alrededor de 10 a 50 veces más células gliales que neuronas. La glía cumple funciones de sostén y nutrición. Esto es debido a que en el sistema nervioso no existe tejido conjuntivo. Estas células han seguido un desarrollo embriogénico y ontogénico diferente al de las neuronas. Debido a que son menos diferenciadas que las neuronas, conservan la capacidad mitótica y son las que se encargan de la reparación (aunque no regeneración) de las lesiones del sistema nervioso.

Chancroide: Enfermedad transmitida sexualmente por la bacteria gramnegativa *Haemophilus ducreyi*. El chancroide es un cofactor importante en todo el mundo en la transmisión del virus del SIDA. Se conoce también como enfermedad de úlcera genital, debido a las úlceras dolorosas circunscritas que se forman en el pené o a la entrada de la vagina.

Cianosis: Es la coloración azulada de la piel o de las membranas mucosas a causa de una deficiencia de oxígeno en la sangre, usualmente debida a la existencia de por lo menos, 5 g % de hemoglobina reducida en la sangre circulante o de pigmentos hemoglobínicos anómalos (metahemoglobina o sulfohemoglobina) en los hematíes o glóbulos rojos.



Citología: La citología o biología celular es la rama de la biología que estudia las células en lo que concierne a su estructura, sus funciones y su importancia en la complejidad de los seres vivos.

Clón: Grupo de células u organismos idénticos genéticamente, producidos por reproducción asexual a partir de una única célula madre.

Colestasis: Es cualquier afección en la que se obstruye el flujo de la bilis del hígado.

D

Decúbito: Posición del cuerpo en estado de reposo sobre un plano más o menos horizontal.

Depleción: pérdida de algún elemento imprescindible para el buen funcionamiento de organismo.

Dermatopatología: Degeneración epidérmica balonzante y reticular, acantosis y vesículas intraepidérmicas; cuerpos de inclusión intranucleares, acantocitos gigantes multinucleados; vesículas multiloculares.

Disartria: Dificultad para hablar, con mala articulación de las palabras, como resultado de una interferencia en el control de los músculos del lenguaje, normalmente debido a lesión de un nervio motor central o periférico.

Disestesias: Trastorno de la sensibilidad en general.

Disnea: Es una afección que involucra una sensación de dificultad o incomodidad al respirar o la sensación de no estar recibiendo suficiente aire o la falta de oxígeno.

Disuria: Se define como la expulsión (micción) difícil, dolorosa e incompleta de la orina.

Dosis letal: Es una forma de expresar el grado de toxicidad de una sustancia o radiación. Como la resistencia a una sustancia o una radiación puede variar de un sujeto a otro, se expresa como la dosis tal a la que de una población de muestra dada, un porcentaje dado muere. Los miligramos de una sustancia necesarios por kilogramo de peso de un animal para matar al 50% de la población.

Duramadre: Duramadre es la meninge exterior que protege al sistema nervioso central (encéfalo y médula espinal). Se encuentra cerca del hueso, es la capa más externa, se caracteriza por ser dura y fibrosa. Abarca desde la bóveda del cráneo hasta el conducto sacro.

E

Eccema: Un eccema o eczema es una afección dermatológica (de la piel), caracterizada por una inflamación que presenta diversas lesiones como: eritema, vesículas, papúlas y exudación.

Ecocardiografía: Una técnica de diagnóstico por imagen que utiliza los ultrasonidos. Las dos modalidades más utilizadas son la ecocardiografía transtorácica y la ecografía transesofágica.

Ectima: Dermatitis caracterizada por la erupción de pústulas anchas, redondeadas, de base dura y rodeadas de una zona inflamada, seguida de la formación de costras más o menos gruesas que dejan manchas de cicatrización.

ELISA: Pruebas serológicas más empleadas para la detección de anticuerpos o de antígenos. Esta prueba implica ligar diversas enzimas marcadas a antígenos o anticuerpos. Se emplean dos métodos básicos: la prueba del doble anticuerpo en sándwich y la inmunoadsorción indirecta.



Encefalitis: Inflamación del encéfalo.

Encefalopatía: Término general para designar cualquier enfermedad del encéfalo.

Epistaxis: Episodios hemorrágicos de las fosas nasales.

Equimosis: Extravasación de la sangre en el interior de los tejidos.

Ergotismo: Es un trastorno tóxico de los seres humanos y animales que comen granos infectados por un hongo, se acompaña a menudo de gangrena, delirio sicótico, espasmos nerviosos, abortos y convulsiones.

Escorbuto: Enfermedad de curso lento, semejante a la púrpura, debida a una carencia de vitamina C. Se caracteriza por debilidad, anemia, edema, encías esponjosas, ulceración y aflojamiento frecuente de los dientes, tendencia a las hemorragias mucocutáneas e induración de los músculos de las piernas.

Espasticidad: Hipertonía debida a una lesión de las fibras piramidales o corticospinales, que se manifiesta como una exaltación de los reflejos musculares. Espasmo cerebral en el niño.

Especificidad: En inmunología afinidad específica del anticuerpo para el correspondiente antígeno.

Estomatitis: Es una infección viral de la boca que se caracteriza por úlceras e inflamación.

Exantema: Erupción o mancha cutánea de la piel o de las mucosas.

G

Ganglio: Engrosamiento de forma, tamaño y estructura variable en el trayecto de un nervio.

Gingivorragias: Hemorragia en las encías.

Gingivostomatitis: Inflamación de las encías unida a la presencia de aftas en la boca.

H

Hemadsorción: Proceso en el que una sustancia o un agente, como ciertos virus y bacterias, se adhieren a la superficie de un eritrocito.

Hematemesis: Vómito de sangre. Vómito de sangre del recién nacido que puede ser debida a la deglución de sangre materna.

Hematuria: Micción con sangre pura o mezclada con orina debida a muchas enfermedades renales y de alteraciones del aparato genitourinario.

Hemaglutinación o Hemoaglutinación: Aglutinación que afecta a los eritrocitos, causada por una hemaglutinina. La hemaglutinación suele deberse a anticuerpos que entre lazan eritrocitos al unirse a antígenos de superficie, algunos virus producen directamente una hemaglutinación viral.

Hepatomegalia: Aumento del tamaño del hígado que puede palparse por debajo del costado derecho.

Herpangina: Infección viral, habitualmente de los niños pequeños, caracterizada por dolor faríngeo, cefalea, anorexia y dolor abdominal, cervical y en las extremidades. En la faringe y en la lengua, en el paladar o en las amígdalas se pueden formar pápulas o vesículas. Las lesiones evolucionan hacia úlceras superficiales que se curan espontáneamente.

Hidrocefálea: Dilatación anormal de las cavidades ventriculares a consecuencia de la alteración de la dinámica normal del líquido cefalorraquídeo (acumulo de líquido en el cerebro).



Hiperazoemia: Presencia de una gran cantidad de sustancias nitrogenadas en la sangre.

Hiperestesia: Aumento exagerado de la sensibilidad general o especial.

Hiperreflexia: Caracterizada por exageración de los reflejos.

Hiporreflexia: Caracterizada por la disminución de los reflejos.

Histamina: Amina producida por descarboxilación de la histidina. Tiene propiedades vasoconstrictoras y aumenta la permeabilidad capilar, participando en las reacciones inflamatorias y de hipersensibilidad. También actúa sobre la secreción gástrica de ácido y es un potente neurotransmisor excitatorio.

Hospedero: Cuerpo de un organismo que aloja a otro.

I

Iatrogénesis: Creación de un estado anormal en un paciente, ya sea por inadvertencia o por un tratamiento erróneo o por la administración de un medicamento no adecuado para el paciente.

Iatrogénico: Producido por los médicos o los medicamentos.

ICAM: La molécula ICAM1 (Intercelular Adhesion Molecule 1), pertenece al grupo de las inmunoglobulinas y se encuentra en la superficie de las células epiteliales y endoteliales.

Su ligando natural es LFA1 (Lymphocyte Function Associated Antigen) que está ampliamente distribuido en los leucocitos, incluyendo los eosinófilos y que está en relación con el reclutamiento de leucocitos a los sitios donde se produce una inflamación.

Ictericia: Coloración amarilla de la piel de las mucosas y secreciones debida a la presencia de pigmentos biliares en la sangre como consecuencia de una destrucción masiva de eritrocitos. Es particularmente visible en el blanco de los ojos.

L

Leucocitosis: Aumento anormal del número de leucocitos circulantes. Suele acompañar a las infecciones bacterianas, pero no a las virales.

Leucoencefalopatía: Cualquier enfermedad que afecta a la sustancia blanca del cerebro.

Linfoma: Nombre genérico aplicado a los tumores de tipo maligno del sistema linfático. Los más conocidos son los asociados a las enfermedades de Hodgkin y Burkitt, micosis fungoide, síndrome de Sézary y el linfosarcoma clásico.

M

Mastitis: Inflamación de la glándula mamaria.

Mecanismo de CID: Es un trastorno de la "cascada de coagulación", que ocasiona disminución de los factores de coagulación en la sangre.

Meningitis: Inflamación de las meninges, especialmente de la aracnoides y piamadre.

Meningoencefalitis: Consiste en la infección por el virus de la parotiditis de estructuras del sistema nervioso central. La enfermedad es por lo general leve, con signos y síntomas entre los que se incluyen descenso del nivel de conciencia, fiebre, dolor de cabeza, rigidez de cuello asociada con vómitos, irritabilidad y en ocasiones convulsiones.

Mialgia: Dolor muscular.

Mielitis: Trastorno caracterizado por la inflamación de la médula espinal con disfunción motora o sensitiva asociada.

Miositis: Es una inflamación o edema de los músculos voluntarios (esqueléticos) que, por lo general, es producida por lesión, infección o enfermedad autoinmune.



Mononucleosis infecciosa: La mononucleosis infecciosa es una enfermedad caracterizada por fiebre, dolor de garganta y agrandamiento de los ganglios linfáticos.

Morbilidad: Es el estudio de los efectos de una enfermedad en una población.

Mortalidad: La mortalidad es un término demográfico que designa un número proporcional de muertes en una población y tiempo determinados.

N

NASBA: La prueba NASBA (Nucleic Acid Sequence-Based Amplification) se fundamenta en un amplificación basada en la transcripción y una detección basada en un método de electroquimioluminiscencia. Cada muestra se procesa con tres controles o calibradores internos presentes a concentraciones diferentes (100, 10 y 1) que se diferencian entre si y del ARN amplificado del VIH en 20 nucleótidos.

Nefritis: Término general para designar inflamaciones renales.

Neumonía: Inflamación del tejido pulmonar.

Neumonitis: Inflamación del pulmón. La neumonitis puede estar provocada por un virus o bien puede tratarse de una reacción de hipersensibilidad a productos químicos o polvos orgánicos, como bacterias, excrementos de pájaros o mohos. Habitualmente se trata de una inflamación fibrosante, intersticial, granulomatosa del pulmón, especialmente de los bronquiolos y alveolos.

Neuritis óptica: Inflamación de los nervios ópticos, que puede ser degenerativa, caracterizada por dolor y trastornos sensitivos, motores o tróficos.

O

Odinofagia: Deglución dolorosa.

Oncogén: Gene cuya expresión anómala determina la producción de un fenotipo maligno.

Ondas PR y QT: **PR:** Representa el retraso fisiológico que sufre el estímulo que viene de las aurículas a su paso por el nodo auriculoventricular. **QT:** Representa la sístole eléctrica ventricular, o lo que es lo mismo, el conjunto de la despolarización y la repolarización de los ventrículos. La medida de este depende de la frecuencia cardíaca, de forma que el intervalo QT se acorta cuando la frecuencia cardíaca es alta y se alarga cuando es baja.

Ooforitis: Inflamación del ovario, se ha visto que puede estar relacionada con infertilidad.

Opistotómos: Espasmo muscular tetánico que hace que la espalda se arquee de forma marcada, la cabeza se desplace hacia atrás sobre el cuello, los talones se inclinen hacia atrás sobre las piernas y los brazos y las manos se flexionen rígidamente en las articulaciones.

Orquitis: Inflamación de los testículos. Constituye la complicación más frecuente en varones adultos con parotiditis. Comienza de forma repentina con dolor en la parte baja del abdomen, fiebre, escalofríos, náuseas y vómitos. El testículo afectado comienza a inflamarse y rápidamente se vuelve muy doloroso y sensible. El testículo afectado puede atrofiarse en cierto grado afectando la fertilidad. Sin embargo, la esterilidad completa es rara.

P

Pancreatitis: Trastorno inflamatorio del páncreas que puede ser agudo o crónico.



Pandemia: Epidemia extendida a muchos países o que ataca a casi todos los individuos de un país.

Parestesia: Alteraciones de la sensibilidad normal que se traduce por una sensación de hormigueo, adormecimiento, producido por una patología en cualquier sector de las estructuras del sistema nervioso central o periférico.

Patognomónica: Síntoma o signo específico de una enfermedad que basta por sí solo para establecer el diagnóstico.

PCR: La Reacción en cadena de la polimerasa, conocida como PCR por sus siglas en inglés (Polymerase Chain Reaction), es una técnica de biología molecular, cuyo objetivo es obtener un gran número de copias de un fragmento de DNA particular, partiendo de un mínimo; en teoría basta partir de una única copia de ese fragmento.

Pénfigo: Enfermedad de la piel caracterizada principalmente por la formación de vesículas de tamaño variable, que dejan en pos de sí manchas de pigmento.

Péptidos: Moléculas poliméricas de tamaño relativamente pequeño compuestas por secuencias de aminoácidos unidas entre sí mediante enlaces peptídicos. Actúan como hormonas (por ejemplo, la insulina o el glucagón), neurotransmisores (encefalinas), y otras muchas funciones fisiológicas.

Petequia: pequeña hemorragia de la piel.

Plasmaferesis: Procedimiento que involucra la filtración de la sangre para remover el plasma. El plasma es la parte líquida de la sangre que no contiene células. Una vez que se remueve el plasma, se vuelve a agregar plasma fresco, o un sustituto de plasma, a la sangre. Después se regresa la sangre al cuerpo.

Pleocitosis: Término que describe una elevada cantidad de células, líquido articular con muchas células de tipo inflamatorio.

Pleurodimia: Enfermedad infectocontagiosa de origen vírico, caracterizada por un dolor intenso en el tórax.

Poliomiositis: La Polimiositis (PM) es una miopatía inflamatoria y degenerativa difusa del músculo estriado, de tipo autoinmune, que produce debilidad muscular proximal y simétrica con atrofia muscular. Cuando afecta la piel dando un rash característico se le denomina Dermatomiositis (DM).

Polipéptido: Molécula formada por aminoácidos unidos mediante enlaces peptídicos covalentes. Este término se utiliza para denominar la cadena aminoácídica antes de que asuma su configuración tridimensional funcional.

Pródromo: Es el período en el que se inician los signos y síntomas, pero todavía no son lo suficientemente claros como para realizar un diagnóstico. A menudo el paciente es contagioso. Los mecanismos innatos de resistencia están activos.

Proteína: Molécula formada por uno o más polipéptidos formados por aminoácidos unidos covalentemente entre sí.

Propiocepción: Hace referencia a la capacidad del cuerpo de detectar el movimiento y posición de las articulaciones. Es importante en los movimientos comunes que realizamos diariamente y especialmente, en los movimientos deportivos que requieren una coordinación especial.

Prueba Tzanck: De manera óptima, se obtiene fluido de una vesícula intacta y se realiza un frotis en portaobjetos, se seca y se tiñe ya sea con la tinción de Wright o con Gliemsa. Es positivo si se detectan acantocitos gigantes o acantocitos gigantes multinucleados.



Q

Quininas: Las quininas son polipéptidos pequeños cuyos efectos vasculares se asemejan a los de la histamina. Las quininas se generan en el plasma, en el plasma hay una enzima denominada calicreína, la cual existe generalmente en forma inactiva, pero cuando es objeto de activación, cataliza el desdoblamiento de las quininas de otra proteína plasmática de ocurrencia normal, cuya denominación apropiada es quininogeno.

R

Rash: Es una erupción que se manifiesta con cambios en el color o la textura de la piel.

Receptor:

RNA polimerasa: Enzima que cataliza la formación de una cadena polinucleotídica de RNA utilizando como molde la secuencia de bases de una molécula de DNA.

Rubicundez: La coloración rojiza o enrojecimiento de la piel y las mucosas puede producirse por una congestión de la sangre dentro de los vasos sanguíneos o hiperemia llamada rubicundez cutánea o por extravasación de la sangre hacia la piel o las mucosas en cuyo caso se denomina hemorragia cutánea.

S

Sensibilidad: facultad de un ser vivo de percibir estímulos externos e internos a través de los sentidos.

Senescencia: Procesos de envejecimiento biológico.

Sepsis: Sea definido como la presencia de agentes patógenos o de sus toxinas en la sangre y otros tejidos.

Septal: Describe a uno o más orificios en la pared que separa los ventrículos izquierdo y derecho del corazón y es uno de los defectos cardíacos congénitos más comunes.

Shell vial: Es una modificación de la técnica de cultivo, mediante una inmunofluorescencia indirecta utilizando un anticuerpo monoclonal dirigido frente al antígeno inmediato-temprano del CMV, detecta la presencia del virus en una monocapa celular tras 16 h de incubación.

Sincicios: Formación de células polinucleares, por la fusión de varias células o por la división nuclear repetida, sin división celular.

Síndrome de Guillain-Barré: Es un trastorno en el que el sistema inmunológico del cuerpo ataca a parte del sistema nervioso periférico. Los primeros síntomas de esta enfermedad incluyen distintos grados de debilidad o sensaciones de cosquilleo en las piernas. En muchos casos, la debilidad y las sensaciones anormales se propagan a los brazos y al torso. Estos síntomas pueden aumentar en intensidad hasta que los músculos no pueden utilizarse en absoluto y el paciente queda casi totalmente paralizado. En estos casos, el trastorno pone en peligro la vida, potencialmente interfiriendo con la respiración y a veces, con la presión sanguínea y el ritmo cardíaco y se le considera una emergencia médica.

Síndrome de Parrot: Una forma de dwarfismo de miembros muy cortos, con malformaciones óseas características. Los segmentos proximales de las extremidades superiores son más cortos que los mediales y distales. La cabeza es anormalmente ancha con una frente jorobada, puente nasal deprimido e hipoplasia de la cara con fosas nasales estrechas. Las manos en tridente tienen dedos muy cortos y la extensión del brazo es muy limitada. También son frecuentes malformaciones de la pelvis.



Síndrome de Ramsay Hunt: Es un trastorno neurológico causado por un virus (varicela zoster) que afecta ciertos nervios de la cabeza.

Síndrome de Reye: Enfermedad infantil, aguda, potencialmente mortal, caracterizada por edema cerebral grave y aumento de la presión sanguínea intracraneal, vómito, hipoglucemia y disfunción hepática. Se desconoce la causa, pero está asociado casi siempre con una infección viral anterior.

Sordera: Resultado del daño al nervio auditivo.

T

Taquipnea: Es la respiración de una persona demasiado rápida, particularmente si dicha persona presenta una respiración rápida y superficial debido a una enfermedad pulmonar asociada o a otra causa médica.

Tumorigénesis: Gran número de células que pierde su respuesta al factor de crecimiento transformante tipo β (TGF- β) en términos de inhibición del crecimiento y/o activación de apoptosis.

U

Uveítis: Es la inflamación (hinchazón e irritación) de la úvea, la capa del ojo que se encuentra entre la esclerótica y la retina. Esta capa incluye el iris, el cuerpo ciliar y la coroides.

V

Vacuna ALVAC: vacuna, basada en el virus canarypox, alterado genéticamente para contener tres genes del VIH, dos de ellos destinados a proteínas de su superficie y el otro dirigido a la proteasa, una enzima vital para la multiplicación del VIH.

Vacunación: Medida protectora contra las enfermedades infecciosas. Consiste en la inyección de agentes infecciosos o tóxicos bacteriano, (toxinas) especialmente preparados.

Vasoconstrictores: Es la constricción o estrechamiento de un vaso sanguíneo manifestándose como una disminución de su volumen. Un vasoconstrictor es una sustancia o estímulo ambiental que provoca vasoconstricción directa o indirectamente. Muchos vasoconstrictores actúan sobre receptores específicos de la vasopresina o sobre adrenorreceptores. Los vasoconstrictores son también utilizados clínicamente para incrementar la presión sanguínea o para reducir el flujo sanguíneo localmente.

Ventriculitis: Es un proceso inflamatorio ventricular, el cual involucra a las cuatro cavidades denominadas ventrículos, comúnmente de aparente inaccesibilidad a la administración sistémica de antibióticos. Asociado frecuentemente a las aracnoiditis, meningitis, cerebritis, encefalitis o encefalomiелitis bacteriana e Hidrocefalia Secundaria.

Virión: Partícula vírica morfológicamente completa e infecciosa. Está compuesto por: Ácido nucleico vírico, puede ser ADN o ARN, de cadena doble o sencilla. Proteínas víricas, forman la cubierta externa o cápside, compuesta por subunidades que se denominan "capsómeros", son proteínas estructurales, pero el virión puede tener también proteínas enzimáticas y aglutinantes. La nucleocápside (es la cápside más el ácido nucleico), puede tener distintas formas.

Virulencia: Grado de patogenicidad de un agente infeccioso (en epidemiología se expresa por la tasa de letalidad).



Virus JC: Son virus de DNA de doble cadena, sin manto, que pertenecen a la Familia *Papoviridae* y Género *Polyomavirus*. Puede ser detectado en orina y tejido cerebral mediante técnicas para detección de DNA, amplificación genética por RPC y más difícilmente, por aislamiento.

Virus citolítico: Cambio observable en las células como resultado de la lisis viral.