



UNIVERSIDAD DE TALCA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE TECNOLOGÍA MÉDICA

**AGENTES EMERGENTES DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y SEGURIDAD
DE LA SANGRE**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO
DE LICENCIADO EN TECNOLOGÍA MÉDICA**

**ALUMNO: PILAR LÓPEZ GARCÍA
PROFESOR GUIA: MONICA MALDONADO**

TALCA-CHILE

2019

CONSTANCIA

La Dirección del Sistema de Bibliotecas a través de su unidad de procesos técnicos certifica que el autor del siguiente trabajo de titulación ha firmado su autorización para la reproducción en forma total o parcial e ilimitada del mismo.



Talca, 2019

INDICE

	Pág.
1. RESUMEN.....	1
2. INTRODUCCION.....	2
2.1. GENERALIDADES.....	2
2.2. ENFERMEDADES EMERGENTES.....	2
2.3. ENFERMEDADES REEMERGENTES.....	4
2.4 IMPORTANCIA EN MEDICINA TRANSFUSIONAL.....	4
3. OBJETIVOS.....	7
3.1. OBJETIVO GENERAL.....	7
3.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	7
4. METODOLOGIA.....	8
5. REVISIÓN BIBLIOGRAFICA.....	9
5.1 PATÓGENOS EMERGENTES.....	9
5.1.1 BABESIA.....	9
5.1.1.1 PRUEBAS DE TAMIZAJE PARA BABESIA.....	12
5.1.2 VIRUS DE WEST NILE.....	15
5.1.2.1 PRUEBAS DE TAMIZAJE PARA EL VIRUS DE WEST NILE.....	18
5.1.3 VIRUS ZIKA.....	20
5.1.3.1 PRUEBAS DE TAMIZAJE PARA EL VIRUS ZIKA.....	22
5.1.4 CHIKUNGUNYA.....	24

5.1.4.1 PRUEBAS DE TAMIZAJE PARA CHIKUNGUNYA.....	28
5.1.5 PARVOVIRUS HUMANO B19.....	29
5.1.5.1. PRUEBAS DE TAMIZAJE PARA PARVOVIRUS HUMANO B19.....	32
5.2. PATÓGENOS REEMERGENTES.....	34
5.2.1. DENGUE.....	34
5.2.1.1. PRUEBAS DE TAMIZAJE PARA DENGUE.....	37
5.2.2 FIEBRE AMARILLA.....	39
5.2.2.1. PRUEBAS DE TAMIZAJE PARA LA FIEBRE AMARILLA.....	42
6. CONCLUSIÓN.....	45
7. BIBLIOGRAFÍA.....	47

INDICE DE TABLAS

Pág.

TABLA N°1: RESUMEN DE LOS AGENTES EMERGENTES Y SU RELACION CON LA SEGURIDAD TRANSFUSIONAL.....	44
---	-----------

INDICE DE FIGURAS

Pág.

FIGURA N°1: CICLO DE VIDA DE <i>Babesia microti</i>	10
FIGURA N°2: CICLOS DE TRANSMISION Y AGENTES TRANSMISORES DEL VIRUS <i>Chikungunya</i>	25
FIGURA N°3: METODOS DIAGNOSTICOS PARA <i>Dengue</i>	38

1. RESUMEN

Una enfermedad infecciosa emergente es aquella que tiene un origen infeccioso conocido o desconocido, cuya incidencia en humanos ha aumentado en las últimas dos décadas o amenaza con aumentar en un futuro próximo. A su vez, se define una enfermedad reemergente la que tiene una ocurrencia histórica elevada en un determinado tiempo, pero no es significativa, y que en determinado momento su incidencia se eleva a niveles significativos por arriba de esa ocurrencia histórica.

En el último tiempo ha tenido lugar en gran parte del mundo la emergencia o reemergencia de muchos eventos epidemiológicos, los cuales ponen en alerta la seguridad transfusional.

En este trabajo se encontró que una de las principales falencias es la poca información disponible relacionada con el ámbito de la medicina transfusional. Muy pocos autores nombran este mecanismo de transmisión de las enfermedades, el cual ha ido en aumento en los últimos años. Si bien existen guías y test serológicos con licencia de la FDA para la detección de estos patógenos en los bancos de sangre, estos no son de implementación universal. Por ello se hace necesario medidas para aumentar la seguridad de la sangre, que incluyan donantes voluntarios repetitivos, selección del donante mediante cuestionarios exhaustivos, utilización de sistemas de alta sensibilidad para detección de marcadores serológicos de infecciones de fácil acceso y distribución universal, rigurosos sistemas de control de calidad y trazabilidad y finalmente la aplicación de criterios adecuados para la transfusión, que conducen a una reducción del número de transfusiones sanguíneas a un mínimo.

2. INTRODUCCIÓN

2.1 GENERALIDADES.

En el último tiempo ha tenido lugar en gran parte del mundo la emergencia o reemergencia de muchos eventos epidemiológicos, dentro de los que se destacan el descubrimiento de nuevas enfermedades infecciosas, sus agentes etiológicos y su fisiopatología, así como otras enfermedades que tuvieron determinados niveles de control y ahora se muestran con incidencias cada vez más altas convirtiéndose en problemas sanitarios de primera magnitud, tanto en países desarrollados como en aquellos en vías de desarrollo.

En los últimos 25 años han aparecido más de 30 nuevos microorganismos, algunos de ellos causantes de enfermedades espectaculares y mortíferas, entre tanto muchas enfermedades comunes han reaparecido y se han propagado con rapidez después de períodos en que ya no se consideraban problemas de salud pública.^[1]

2.2 ENFERMEDADES EMERGENTES.

El término enfermedad infecciosa emergente define una enfermedad de origen infeccioso conocido o desconocido, cuya incidencia en humanos ha aumentado en las últimas dos décadas o amenaza con aumentar en un futuro próximo^[2].

Esta enfermedad se puede generar por alguna de las siguientes condiciones:

- Provocada por un agente infeccioso conocido el cual aparece en una nueva área geográfica.
- Provocada por un agente infeccioso conocido que recientemente aumentó su incidencia.
- Provocada por un agente infeccioso cuyo huésped es conocido y que ha infectado a un nuevo huésped de una especie distinta.
- Provocada por un nuevo agente infeccioso que se descubrió recientemente.^[3]

Se declara que existe este tipo de enfermedad cuando se ha establecido de manera endémica en una región durante un determinado periodo, y existen factores que hacen que una enfermedad infecciosa aparezca o incremente su incidencia en un momento dado, los cuales son conocidos como “Factores o determinantes de una enfermedad infecciosa emergente”. Estos factores pueden ser confusos porque tienden a combinarse entre sí, sin embargo, los más importantes para la aparición de una enfermedad emergente son los relacionados con el patógeno, el huésped, el vector y el medio ambiente. Junto con esto, los factores más importantes relacionados con el huésped (que para este caso sería el ser humano) son aquellos que están directamente relacionados con la actividad humana en todos los campos de acción, como la modificación del entorno geográfico, ecológico y climático, el entorno social y demográfico y los progresos científicos en el área de la salud.^[4]

Es probable que las mutaciones en organismos patógenos que infectan al ser humano y que son transmitidas a nuevas generaciones de patógenos sean el mecanismo principal por medio del que puede aparecer una enfermedad emergente, porque esa mutación puede repercutir positivamente en la patogenicidad o en sus mecanismos de transmisión.

2.3 ENFERMEDADES REEMERGENTES

Enfermedad reemergente define una enfermedad que ya tiene una ocurrencia histórica elevada en un determinado tiempo, pero no es significativo y que en determinado momento su incidencia se eleva a niveles significativos por arriba de esa ocurrencia histórica. Otra definición podría ser “el resurgimiento de enfermedades que ya habían sido aparentemente erradicadas o su incidencia disminuida”^[5], o aquellas enfermedades infecciosas conocidas, que después de no constituir un problema de salud, aparecen a menudo cobrando proporciones epidémicas. La tuberculosis ha sido un ejemplo de enfermedad reemergente, en parte debido a la asociación con la infección con el VIH a nivel mundial; el cólera en el continente americano, donde no se reportaba desde hacía más de 100 años; la peste en la India y Perú; el dengue que se ha expandido en la mayoría de los países de América Latina.

Enfermedades prevenibles por vacunas como la difteria, sarampión y la poliomielitis afectan nuevamente a naciones que llevaban años sin ellas por descenso en las coberturas de inmunización, deficiencias técnicas, graves problemas económicos u otros del orden social.

2.4 IMPORTANCIA EN MEDICINA TRANSFUSIONAL

La transmisión de enfermedades infecciosas a través de la transfusión sanguínea ha sido siempre uno de los principales focos de observación en la seguridad de los bancos de sangre de todo el mundo. La Asociación Americana de Bancos de Sangre (AABB) y el Comité de Enfermedades Transmitidas por Transfusión han identificado al menos 69 agentes patógenos que se sabe o son sospechosos de ser transmitidos a través de la transfusión y que por diversas causas no han podido ser controlados en Estados Unidos, Canadá y otros países industrializados^[6]. Ejemplo de esto es el virus del dengue, *Babesia* y variantes de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

Un agente patógeno emergente puede ser un riesgo en el proceso de transfusión cuando existe un periodo asintomático en el que ese agente está en la sangre, pero no es detectado y no hay síntomas aparentes. Este periodo de incubación puede ser prolongado, como ocurre con el virus de la hepatitis y los retrovirus, o ser corto, como en el caso del virus del dengue o del oeste del Nilo ^[7]. En todos estos casos se ha comprobado la ruta intravenosa como mecanismo de transmisión y, aparentemente, una vez ingresado el patógeno, éste puede causar una enfermedad sintomática en algunos o todos los receptores. También, debido a que se han logrado avances muy importantes en el campo de los métodos oportunos de detección de patógenos conocidos, es probable que un virus emergente pueda detectarse porque su existencia irregular siempre llama la atención.

Los datos actuales sugieren que es muy improbable que las manifestaciones tempranas de una enfermedad infecciosa emergente en una región determinada se detecten en los potenciales donadores de sangre; sin embargo, la detección oportuna del patógeno puede reconocerse en los bancos de sangre que existen en la región al concentrar una gran cantidad de población sana a la que se le realizan estudios rutinarios previos a la donación; sobre todo si el personal que atiende ese banco de sangre se ha sensibilizado al respecto.

La incidencia de patógenos nuevos o emergentes es una amenaza constante para los bancos de sangre y esa amenaza se han incrementado en los últimos tiempos. Estos patógenos emergentes tienen características que los convierten en un serio riesgo para la salud del receptor porque pueden ser sumamente resistentes a la inactivación y tener un periodo prolongado de incubación dentro del huésped, lo que lo hace más difícil de detectar ^[8-9].

De esta forma, aunque las unidades de medicina transfusional son alentadas a alertar cuando existen resultados inesperados, ya sea en los donadores o en los receptores, la

seguridad en la transfusión sanguínea queda a cargo principalmente de los sistemas de salud pública y de los organismos reguladores correspondientes. Así, cuando un nuevo patógeno o uno que ya ha estado establecido en la localidad amenaza con convertirse en una enfermedad infecciosa emergente y se detecta a tiempo, deben realizarse todos los procedimientos necesarios para saber si ese patógeno puede ser transmisible a través de la transfusión sanguínea y, de esta forma, alertar a los centros de sangre y unidades de medicina transfusional e instituciones de salud correspondientes.

Al año, hay aproximadamente 3 mil millones de personas de todo el mundo en riesgo de infectarse con *Plasmodium spp*, causante de la malaria; 2,5 mil millones infectados con el virus del *Dengue* y 10.4 millones infectados con el parásito *Trypanosoma cruzi* causante de la enfermedad de Chagas ^[10], todos éstos transmitidos por terapia transfusional.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Sintetizar información actualizada sobre los aspectos más relevantes de agentes emergentes y reemergentes involucrados en la seguridad de la sangre utilizada en medicina transfusional.

3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Discutir aspectos generales de los agentes infecciosos emergentes y reemergentes que pueden ser transmitidos por transfusión sanguínea.
- Identificar las distintas pruebas de tamizaje usadas para detectar agentes infecciosos emergentes.
- Relacionar la seguridad transfusional con la aparición de agentes emergentes y reemergentes.
- Elaborar cuadro resumen de los agentes infecciosos emergente y su relación con la seguridad transfusional.
- Analizar críticamente la información recopilada para sacar conclusiones que aporten al conocimiento sobre la seguridad transfusional.

4. METODOLOGÍA

Se realizó una revisión bibliográfica relacionada con los Patógenos emergentes y reemergentes involucrados en la Medicina Transfusional. Para ello se consultaron revisiones y estudios científicos sobre el tema a tratar, los cuales principalmente se encuentran publicados en sitios como *PubMed* y *Blood Transfusion Journal*, durante los últimos 5 años.

La información recabada se ordenó por agente microbiológico, considerando su ciclo biológico, patogenia, pruebas de tamizaje para diagnóstico y transmisión del agente por transfusión sanguínea. Finalmente se hizo una síntesis a través de una tabla resumen.

5. REVISION BIBLIOGRAFICA

5.1 PATÓGENOS EMERGENTES

5.1.1 BABESIA

La babesiosis es una zoonosis emergente causada por protozoos parásitos del género *Babesia*.^[11], la cual es transmitida por la picadura de una garrapata de ciervo infectada, la *Ixodes scapularis*, si bien se han reportado más de 100 especies, solo unas pocas han sido identificadas como causantes de infecciones humanas, incluyendo *B. microti*, *B. divergens*, *B. duncani*. La transmisión de *Babesia* transmitida por garrapatas se produce principalmente durante los meses cálidos y ha ido en aumento en la última década^[12]. Los síntomas ocurren de 1 a 4 semanas después de una picadura de garrapata infectada.

El ciclo de vida de *Babesia microti* incluye dos hospederos; un roedor, principalmente el *Peromyscus leucopus*, y una garrapata del género *Ixodes*. Durante una comida de sangre, la garrapata infectada con *Babesia* introduce esporozoítos en el huésped ratón. Los esporozoítos entran a los eritrocitos y se produce reproducción asexual. Aquí algunos parásitos se diferencian en gametos masculinos y femeninos. Desde el ratón nuevamente son ingeridos por una garrapata, los gametos se unen y experimentan un ciclo esporogónico que resulta en esporozoítos.

Los humanos entran al ciclo cuando son mordidos por garrapatas infectadas la que introduce esporozoítos en el huésped humano. Los esporozoítos ingresan a los eritrocitos y se someten a replicación asexual. La multiplicación de los parásitos en el estadio sanguíneo es responsable de las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Los seres humanos son,

anfitriones sin salida y es probable que haya poca transmisión posterior, si la hay, es a través de transfusiones de sangre. La transmisión vertical o hereditaria se ha documentado para *Babesia* spp, pero no para los "pequeños" babesiae, como *B. microti* [13]. El ciclo de vida de *Babesia microti* se muestra en la FIGURA N°1.

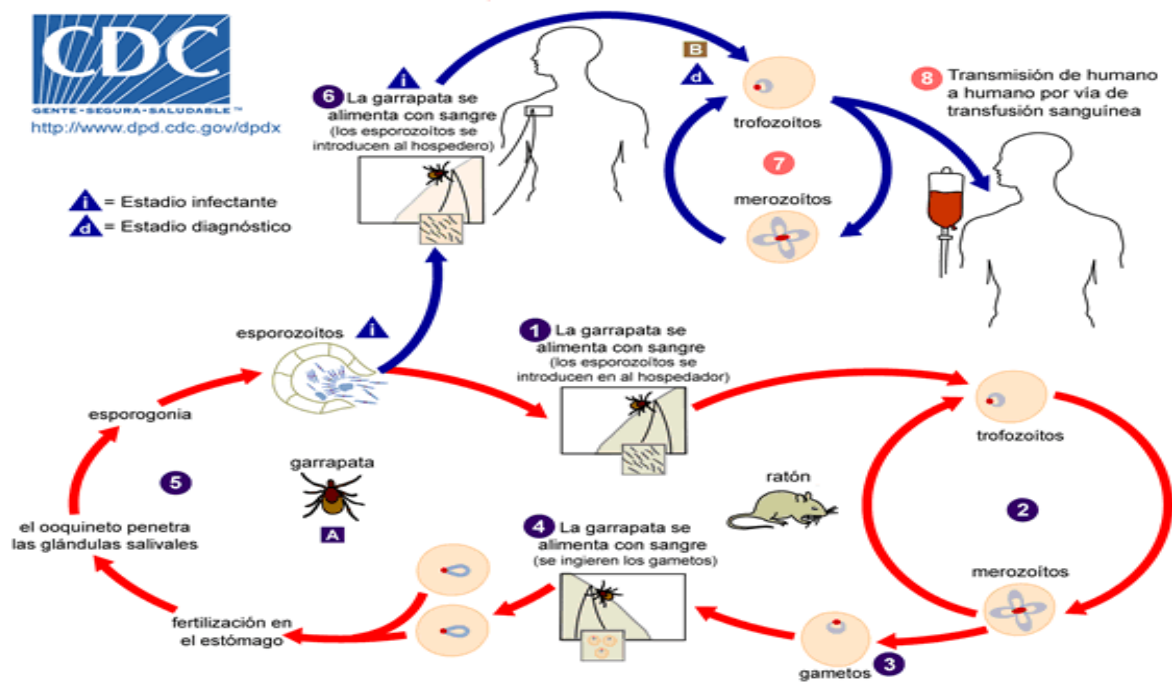


FIGURA N°1: CICLO DE VIDA DE *Babesia microti*: (1) garrapata infectada con *Babesia* introduce esporozoítos en el huésped ratón. (2) los esporozoítos entran en los eritrocitos y se someten a reproducción asexual (3) diferenciación en gametos masculinos y femeninos. (4) garrapata ingiere gametos. (5) ciclo esporogónico. (6) humano mordido por garrapata infectada. (7) los esporozoítos entran en los eritrocitos y se someten a replicación asexual. (8) transmisión de persona a persona se produce a través de transfusiones de sangre [13].

La patogenicidad depende de la respuesta del huésped a la infección y de las alteraciones inducidas por parásitos en la membrana de eritrocitos [14], cabe destacar que afecta principalmente a personas de edad avanzada e inmunocomprometidos.

En casos leves, la clínica se caracteriza por producir un alza de citoquinas inflamatorias y moléculas de adhesión de células vasculares. La producción excesiva de citoquinas puede alterar la función mitocondrial del huésped y provocar hipoxia tisular, disminución de la capacidad de deformación de los eritrocitos y la muerte del parásito que causa infección y complicaciones graves ^[15]. La invasión y destrucción de los eritrocitos conlleva a complicaciones de la babesiosis, como fiebre, anemia, ictericia, hemoglobinemia, hemoglobinuria y acidosis metabólica. En particular, esta comprensión de la variada respuesta del hospedador en sujetos humanos es limitada y se basa en estudios de casos, hospedadores de vertebrados naturales y modelos animales ^[14].

La infección por *Babesia* puede variar en la manifestación clínica de asintomática a enfermedad aguda y mortal ^[16], esto depende de la presentación y el estado inmunitario del paciente. En un estudio de cohorte, el 20% de los adultos era asintomático ^[14]. Los pacientes con manifestaciones clínicas pueden presentar una enfermedad leve a moderada o una enfermedad grave ^[17]. Las infecciones asintomáticas y leves generalmente se presentan en pacientes inmunocompetentes y con parasitemia <4% ^[18]. Los síntomas son muy parecidos a los de ciertas enfermedades virales comunes, como malestar y fatiga, la fiebre puede ser muy alta llegando incluso a los 40.8°C. Otros síntomas comunes son escalofríos y sudores y pueden estar acompañados de dolor de cabeza, mialgia, anorexia, tos no productiva, artralgias y náuseas.

Los pacientes afectados con infección severa a menudo tienen náuseas, vómitos, diarrea y hemoglobinuria ^[16]. Los trastornos graves en los valores de laboratorio pueden llevar a una variedad de complicaciones y requieren hospitalización. Además, un nivel de parasitemia > 4% se asocia con enfermedad grave. Los factores de riesgo asociados con la enfermedad grave son la parasitemia > 4%, los recién nacidos, la edad de 50 años y las personas inmunocomprometidas, como las que tienen cáncer, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, hemoglobinopatía, asplenia funcional, enfermedad crónica del corazón, los pulmones o el hígado^[17]. El embarazo puede predisponer a una mayor

severidad de la enfermedad ya que es un estado inmunocomprometido; sin embargo, los factores de riesgo maternos para la babesiosis grave no se conocen bien. ^[19-20]

Tanto en enfermedad leve como en la grave, la fiebre es el signo más común de la infección por este parásito y, en ocasiones, se acompaña de esplenomegalia o hepatomegalia. Algunas veces, también son frecuentes el eritema faríngeo leve, la ictericia, la retinopatía y los infartos de retina ^[17]. Los clínicos deben tener a la babesiosis en su lista de posibles enfermedades cuando estamos en presencia de una reacción de transfusión febril, especialmente para ancianos, pacientes inmunocomprometidos y pacientes que se hayan sometido a una esplenectomía.

Alrededor del 50% de los pacientes hospitalizados con babesiosis desarrollan complicaciones. Las complicaciones más comunes son el síndrome de dificultad respiratoria aguda y la coagulación intravascular diseminada ^[14,21]. Las tasas de mortalidad son de 6 a 9% entre los pacientes hospitalizados y hasta 21% en los pacientes con inmunosupresión ^[14].

5.1.1.1 PRUEBAS DE TAMIZAJE PARA BABESIA

Las personas con enfermedad febril no explicada que se hayan asentado o hayan viajado a áreas con babesiosis endémica, o que hayan recibido una transfusión de sangre en los últimos 6 meses, deben ser consideradas para un diagnóstico de babesiosis ^[22]. Los métodos de diagnóstico de esta parasitosis incluyen principalmente microscopía (observación de frotis sanguíneo), cultivo del parásito, pruebas serológicas y detección molecular.

La observación del frotis sanguíneo es el método efectivo clásico para la detección de la babesiosis humana, el cual se realiza con tinción de Giemsa. Con la tinción, los parásitos se

pueden identificar dentro de los eritrocitos como formas de anillos pleomórficos, ya sea redondos, ovalados, en forma de pera, ameboides, y se organizan en singles, pares o raramente en tétradas como apariencia de Cruz de Malta, con citoplasma azul claro. [23] Curiosamente, los eritrocitos infectados siguen siendo de tamaño normal y el citoplasma con forma del anillo permanece claro, especialmente en la infección de *Babesia grande* debido a la presencia de vacuolas [24]. La parasitemia puede variar de 1 a 10%, llegando a 80% en infecciones graves. En las primeras etapas de la enfermedad, la parasitemia suele ser inferior al 1% y es posible que no se detecten los parásitos por lo que se recomienda observar a lo menos 300 campos microscópicos. Si bien la microscopía de frotis sanguíneo es el primer paso diagnóstico, igual se debe realizar una evaluación adicional para aumentar la sensibilidad y especificidad de la detección.

El cultivo de parásitos se puede dividir en dos tipos, que incluyen la inoculación de animales (*in vivo*) y el cultivo en medio artificial (*in vitro*). El cultivo se ha utilizado en el diagnóstico de babesiosis en animales, pero no se utiliza normalmente para las infecciones por *Babesia* en humanos porque consume mucho tiempo y es incapaz de dar resultados precisos [24]. Aun así puede ser útil para identificar individuos asintomáticos o con baja parasitemia. Tras la aparición de parasitemia visible, el período de cultivo suele demorar de 7 a 10 días.

Las pruebas serológicas también se utilizan ampliamente para examinar donantes de sangre asintomáticos o con bajo riesgo de parasitema que están infectados por *Babesia spp.* Éstos incluyen Ensayos de Inmunofluorescencia (IFA), Ensayo Inmunoabsorbente Ligado a Enzimas (ELISA), inmunotransferencia, e inmunocromatografía [23]. Se dice que IFA es el *gold estándar* para la detección de *Babesia spp.*, pero esta técnica no permite la detección de todos los antígenos de *Babesia* que infectan a los humanos y tiene una gran cantidad de falsos negativos, por lo tanto, los pacientes deben someterse a una mayor investigación.

En los métodos de detección molecular, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es uno de los métodos de detección molecular más comunes y se ha utilizado ampliamente en *Babesia spp.* para estudios de epidemiología, identificación filogenética, y especialmente para descubrir nuevas especies de *Babesia*^[25,26]. La técnica de PCR es más sensible y específica para la detección de *Babesia* que los métodos anteriormente descritos.

La babesiosis se puede transmitir por transfusión de sangre y componentes sanguíneos, siendo el primer caso reportado en EE.UU en el año 1980. Desde entonces, se han documentado más de 200 casos de Babesiosis transmitida por transfusión, siendo *B. microti* el principal agente causal. Después de la transfusión de los componentes sanguíneos recolectados de un donante infectado, se observaron síntomas en los receptores de transfusión desde 1 semana hasta 9 semanas, y hasta 6 meses después de la transfusión^[26-27], por lo que la FDA (Food and Drug Administration) ha determinado que la Babesiosis es una ITT (Infección Transmitida por Transfusión).

Se han implementado ciertas medidas de detección y/o pruebas de detección adecuadas en los bancos de sangre para el tamizaje de *Babesia*. El 6 de marzo de 2018 la FDA autorizó dos ensayos independientes para evaluar a los donantes: el Arrayed Fluorescent Immunoassay (AFIA) para la detección de anticuerpos específicos contra *B. microti* y *Babesia microti* Nucleic Acid Test (NAT) para la detección del ADN de *B. microti*. Sin embargo, el fabricante notificó a la FDA de la suspensión permanente de ambas pruebas de detección de donantes en noviembre de 2018. El 24 de enero de 2019 la FDA otorgó licencia a Grifols Procleix Babesia Assay para la detección del ARN de diferentes especies de Babesia (*B. microti*, *B. duncani*, *B. divergens*, and *B. venatorum*) en muestras de sangre total para usar en la selección de donantes de sangre completa y componentes sanguíneos^[28]. También la FDA ha aprobado dispositivos de reducción de patógenos que informan la reducción efectiva de *B. microti* para los componentes indicados de plasma o plaquetas.

Si el banco de sangre no analiza las donaciones o no reduce la cantidad de patógenos, se recomienda una pregunta para evaluar a los donantes por un historial de resultados positivos en la prueba de *Babesia*, obtenidos de un diagnóstico médico o de una prueba de detección de donantes reactivos. Dichos donantes no son elegibles para donación. Si se evalúan las donaciones, o si se reducen los patógenos de la donación utilizando un dispositivo aprobado por la FDA y efectivo contra *Babesia* de acuerdo con las instrucciones de uso, no se recomienda ninguna pregunta relacionada con *Babesia* [28].

5.1.2 VIRUS DE WEST NILE

El *West Nile Virus* (WNV) o virus del Nilo Occidental es un virus que provoca la fiebre del Nilo Occidental. Es un *flavivirus* neurotrópico que es endémico en muchas partes del mundo, originalmente aislado de un paciente febril en Uganda en 1937^[29]. WNV fue introducido en América del Norte en 1999, y es ahora la causa principal de Encefalitis epidémica y transmitida por mosquitos en los Estados Unidos ^[30] y representa un riesgo significativo para la salud pública en los Estados Unidos, Europa, Oriente Medio y África ^[31].

WNV es un miembro de la familia *Flaviviridae* y está codificado por un genoma de ARN monocatenario de sentido positivo de 11 kb. El ciclo de vida de la replicación de WNV comienza con la unión a un receptor desconocido de la superficie celular, la endocitosis, la fusión con la membrana endosomal y el suministro del genoma de ARN infeccioso al citoplasma ^[32]. Tras el ensamblaje y el transporte del virión a través de la vía secretora del huésped, la partícula viral madura se libera de una célula infectada por exocitosis.

En la naturaleza, el WNV realiza ciclos entre mosquitos (predominantemente *Culex spp*) y aves, pero también infecta y causa enfermedades en humanos y otros mamíferos, así

como otras especies de vertebrados ^[33]. Las formas de transmisión al ser humano son las siguientes: picadura de mosquito (siendo el hombre un hospedero accidental en el ciclo de vida del virus), transfusión de hemoderivados contaminados, trasplante de tejidos, transmisión vertical (transplacentaria), por leche materna y probablemente por aerosoles o percutánea (como exposición ocupacional).

Hembra de los mosquitos *Culex spp* adquieren WNV mientras se alimentan de aves virémicas infectadas. El WNV se replica en las células epiteliales del intestino medio del mosquito y se propaga a través de la vía hemolinfática a las glándulas salivales y otros órganos ^[34]. Un paso clave en la transmisión de WNV es la barrera del intestino medio, que actúa como un factor físico y barrera inmune a través de la producción de péptidos antimicrobianos y una matriz peritrófica (compuesta de quitina, proteínas, glicoproteínas y proteoglicanos), que en conjunto limitan la replicación viral.

Los estudios que utilizan modelos animales de infección han identificado tres fases distintas de la patogénesis del WNV: infección inicial y diseminación (la fase temprana), amplificación viral periférica (fase de diseminación del órgano visceral) y fase de neuroinvasión (sistema nervioso central (SNC)) ^[35].

Los mosquitos exploran la piel en busca de sangre y se alimentan directamente de los vasos o de la sangre extravasada. Como parte de este proceso, un mosquito inyecta saliva y las partículas virales que contiene. Dependiendo de la especie de mosquito, se pueden entregar al huésped hasta 10^6 unidades de virus infecciosos ^[36]. Además de los factores virales que bloquean la respuesta inmune del huésped, la saliva del mosquito contiene moléculas que contrarrestan la hemostasia, reducen la inflamación y alteran la inmunidad del huésped ^[37].

La fase temprana después de la infección subcutánea se define por la replicación de WNV en queratinocitos ^[38] células dérmicas y células de Langerhans. A esto le sigue la

amplificación viral dentro del ganglio linfático, lo que provoca una viremia y se propaga a los órganos viscerales, incluido el bazo, un sitio primario para la replicación viral en los tejidos periféricos. Las células diana específicas para la infección por WNV en el bazo y otros tejidos periféricos no están bien definidas, pero se cree que son subconjuntos de CD, macrófagos y posiblemente neutrófilos [39-41].

El WNV es neuroinvasivo y neurotrópico y la neuropatogenia depende de la capacidad del virus para entrar al SNC y propagarse eficientemente dentro de las células diana, incluyendo neuronas y células mieloides. Ya en el SNC es capaz de lesionar las neuronas, la corteza cerebral, el cerebelo y la médula espinal.

Luego de un período de incubación de 10 - 14 días el WNV en un 80 - 90 % no produce síntomas, un 10 % desarrolla una enfermedad tipo influenza y cerca de un 1 % puede afectar el SNC como meningitis, encefalitis o parálisis flácida. La enfermedad se presenta como una patología febril aguda, cuyas manifestaciones clínicas más frecuentes son: exantema máculo-papular evanescente, mialgias, astenia, adinamia, cefalea y fatiga; siendo éstos síntomas comunes al resto de infecciones por *flavivirus*. Son poco frecuentes las manifestaciones gastrointestinales, la linfadenomegalia, artralgias y el dolor ocular [42-43]. Luego de días o semanas, la enfermedad puede manifestarse como un síndrome de fatiga crónica. Cuando hay compromiso del SNC se presenta una encefalitis donde predomina la cefalea y puede verse acompañada de: crisis convulsivas, movimientos involuntarios, ataxia, nistagmo, delirio, confusión, estupor o coma. Si el compromiso neurológico es meningitis usualmente tienen mejor pronóstico, presentan fiebre, cefalea, signos meníngeos, fotofobia, fonofobia y náuseas o vómitos. Una temible complicación de esta infección en el SNC es la parálisis flácida producto de la afectación de las astas anteriores de la médula espinal, donde la afectación motora produce un síndrome de tipo poliomiелitis con mayor discapacidad residual que las otras formas de presentación debido a la atrofia marcada la caracteriza. No es una enfermedad desmielinizante y su afectación es asimétrica, usualmente se presenta como monoparesia (70% de pares craneales) y es casi exclusiva de este virus, no se conoce que otros flavivirus la produzcan. Algunos casos también se presentan con compromiso meningoencefálico por lo que se les clasifica como

meningoencefalomielitis, y otros presentan formas inusuales de afectación como neuritis óptica, cerebelitis, parkinsonismo, mioclonías, disfunción bulbar o cuadriplejia arrefléctica; lo cual se debe a la afectación parcelar o discontinua del virus sobre el tejido nervioso [44]. Existen otras formas clínicas muy inusuales como: pancreatitis, miocarditis, hepatitis fulminante, coriorretinitis y fiebre hemorrágica con coagulopatía^[45].

5.1.2.1 PRUEBAS DE TAMIZAJE PARA EL VIRUS DE WEST NILE

El diagnóstico de WNV se realiza generalmente por medio de la detección de anticuerpos específicos contra el virus tipo IgM presentes en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Esto se hace por medio de un MAC-ELISA (*IgM antibody-capture enzyme-linked immunosorbent assay*, por sus siglas en inglés). Debido a que la IgM no cruza la barrera hematoencefálica, su presencia en LCR indica infección del sistema nervioso central. Por lo menos el 90 % de los pacientes con encefalitis o meningitis tiene IgM demostrable en LCR hasta los 8 días post inicio de los síntomas ^[46]. En pacientes inmunosuprimidos, la producción de este anticuerpo puede estar ausente o retrasada por lo que se debe tomar en cuenta a la hora de los análisis. En suero o plasma, la IgM puede no ser detectable ya que hay estudios que indican que sólo un 58 % de los pacientes con fiebre asociada al WNV eran positivos cuando presentaban síntomas ^[47]. Sin embargo, se puede confirmar el diagnóstico realizando comparaciones entre el suero agudo y convaleciente para ver el aumento en el título de IgM.

Hacer detección de anticuerpos tipo IgG específicos contra WNV no tiene una utilidad en el diagnóstico agudo clínico. Además, en el caso de medir IgM en suero, una vacunación reciente contra el virus de la fiebre amarilla o cualquier infección reciente con algún flavivirus relacionado como el virus de San Luis o Dengue podrían dar un resultado positivo en el MAC-ELISA. La técnica de RT-PCR ha sido valiosa en el diagnóstico de los pacientes inmunosuprimidos y en tamizaje de donantes de sangre ^[46].

El virus podría ser aislado en cultivo celular o en ratones recién nacidos desde suero de pacientes con viremia o del LCR de pacientes con enfermedad neuroinvasiva ^[48]. Sin embargo, debido a que los niveles de viremia son bajos, el éxito en el aislamiento viral es muy limitado.

Hay que tener en cuenta, que cuando los síntomas de la enfermedad neuroinvasiva aparecen, es muy probable que el virus ya no se encuentre en sangre. Esto, junto con bajos niveles de viremia, refuerza la noción que el análisis de la presencia de IgM y ARN viral se debe hacer práctica y exclusivamente en el LCR del paciente y no en suero o plasma.

Estudios de imagenología y de contraste pueden ofrecer información valiosa en lesiones sobre todo en casos de parálisis flácida. Se pueden realizar estudios post mortem de tejidos fijados en formalina por medios de reacciones de inmunohistoquímica para detectar presencia del virus en el sistema nervioso central ^[48].

Este virus se puede transmitir por transfusión de sangre, así lo indican los datos obtenidos de la epidemia de EEUU el año 2002 donde se confirmó que 23 pacientes habían adquirido el WNV a través de la transfusión de glóbulos rojos, plaquetas y plasma fresco congelado ^[49], y tanto en EEUU, como en Canadá y Europa recomiendan realizar *Nucleic Acid Test* (NAT) a los componentes sanguíneos obtenidos por donación. La transmisión también se ha reportado a través del trasplante de órganos de un donante que adquirió la infección a través de una transfusión sanguínea, esta transmisión ocurre a través de donantes que son seropositivos para el WNV (anticuerpos IgG o IgM) y NAT negativo.

En general, el riesgo de transmisión por transfusión se relaciona con unos pocos días de viremia que comienzan de 1 a 3 días después de la infección. La viremia dura una media de

6 días, aunque puede demorar hasta 104 días. Los donantes con un historial de WNV y / o un NAT de WNV positivo deben ser diferidos temporalmente en espera de la investigación, pero pueden ser devueltos al panel de donantes 6 meses después del retiro sin la necesidad de realizar más pruebas.

5.1.3 VIRUS ZIKA

El virus Zika es un virus del género *Flavivirus*, de la familia Flaviviridae, es de aspecto esférico, ARN monocatenario, de polaridad positiva, no se conoce el reservorio, pero se sospecha de los monos y algunos roedores, se transmite por la picadura de mosquitos vectores del género *Aedes*. Fue descrito por primera vez en la sangre de un mono Rhesus 766 procedente de Uganda (África) en abril de 1947^[50-51], posteriormente se detectó la infección en seres humanos a través de estudios serológicos en 1952 (Uganda y Republica Unida de Tanzania), es recién que en 1968 se logró aislar el virus a partir de muestras humanas en Nigeria ^[52-53]. Tiene una distribución mundial, centrándose principalmente en aquellas áreas en donde se encuentre el vector: África central, Sudamérica, Asia y Caribe.

El virus del Zika una vez que ingresa al cuerpo se elimina por el sudor, saliva, semen. El periodo de incubación es de 3 a 7 días, se trasmite por la picadura del mosquito del género *Aedes* infectado con el virus Zika, se ha descrito transmisión por la trasfusión de sangre y nuevos estudios revelan la posible transmisión sexual^[54]. También existe transmisión vertical.

La patogenia de la enfermedad por virus Zika es poco conocida, pero se ha descrito que tiene un fuerte tropismo cutáneo (ectodermo). Los componentes celulares del sistema inmune cutáneo son permisivos frente a la infección por Zika, por lo que tendrían un rol en su entrada al organismo^[55]. La replicación se produce principalmente en el citoplasma; sin

embargo, se ha detectado ARN viral en el núcleo de la célula. Posteriormente, las células se someten a un proceso de apoptosis y autofagia, produciendo la liberación de partículas de virus, el cual llega al sistema linfático y a la sangre, desde donde el virus se disemina, produciendo las manifestaciones clínicas. Se cree que el virus podría tener tropismo neuronal (pantrópico) y de otros órganos, pues se ha encontrado ARN viral en el cerebro, así como en hígado, riñón, corazón y bazo ^[56].

Después que un mosquito hembra infectado por del virus Zika, pica a un humano susceptible, el periodo de incubación fluctúa entre 3-12 días, la gran mayoría de los afectados no presenta síntomas y solo un 25% tiene fiebre leve, erupciones dérmicas, conjuntivitis (síntoma muy típico típica de alta prevalencia), dolores de cabeza y en las articulaciones. Estos síntomas se resuelven entre 2 a 7 días y luego el paciente se recupera totalmente. Se dice que al parecer la respuesta inmune protege de por vida.

Durante la enfermedad pueden surgir meningitis, meningoencefalitis, síndrome de Guillain Barré y mielitis, también descritos en el brote de Polinesia Francesa (2013-2014) y anemias hemolíticas, leucopenias, trombocitopenias y Síndrome de Evans.

El diagnóstico diferencial del Zika incluye algunas enfermedades prevalentes en las regiones afectadas, como el Dengue, Chikungunya, Malaria, además incluye a: Leptospirosis, Influenza, Rubeola, EBV, enfermedad meningocócica, entre otras ^[51].

La infección intrauterina por virus Zika produce muerte fetal, restricción del crecimiento intrauterino, oligoamnios, alteraciones en el estudio Doppler, microcefalia, y calcificaciones cerebrales ^[57-58].

Los recién nacidos de mujeres que cursan su embarazo y viajan a zonas con epidemia de Zika o cuyas parejas sexuales estuvieron en zonas endémicas para la enfermedad están en riesgo de adquirir la enfermedad. Si se confirma que una mujer embarazada cursa enfermedad por virus Zika o existe elevada sospecha de su presencia en el primer trimestre de embarazo debe realizarse ecografía obstétrica para valorar la salud fetal ^[59].

La microcefalia se asocia a infección por Zika sintomática en el primer y segundo trimestre del embarazo pero es importante considerar que las principales causas de microcefalia son: 1) causas genéticas; 2) infecciones como toxoplasmosis, citomegalovirus, herpes, sífilis, rubéola; 3) exposición a tóxicos ambientales y teratógenos como alcohol, plomo, mercurio; 4) desnutrición y enfermedades metabólicas por lo que deben considerarse estas etiologías junto al virus Zika.

5.1.3.1 PRUEBAS DE TAMIZAJE PARA EL VIRUS ZIKA

Durante los primeros 5 días tras el cuadro clínico establecido (fase aguda con su período virémico) se puede lograr la detección del RNA viral a partir de suero y mediante técnicas moleculares (RT-PCR tiempo real). La detección por PCR (Test de reacción en cadena a la polimerasa) para descartar dengue como principal diagnóstico diferencial debería tenerse en cuenta. También podría utilizarse un ensayo genérico frente a *flavivirus*, seguido de secuenciación genética para establecer la etiología con mayor exactitud. El agente también puede ser aislado en muestras de orina durante la fase virémica ^[60]. Ante un cuadro clínico sugestivo de fiebre Zika, y en donde sea descartado Dengue se deberían realizar pruebas para otros *flavivirus*, incluido el primero.

Los test serológicos (ELISA o neutralización) aunque sean reportados específicos son métodos indirectos para detectar IgM o IgG frente a virus Zika y pueden ser positivos a partir del día 5-6 del inicio del cuadro clínico. Es preciso evidenciar aumento del título de

anticuerpos en sueros pareados, con un intervalo de una a dos semanas. Se recomienda la confirmación de los resultados positivos con el PRNT (test de neutralización mediante reducción en placa) donde debe evidenciarse al menos un aumento de cuatro veces del título de anticuerpos neutralizantes frente a virus Zika. A veces puede haber reactividad cruzada con otros *Flavivirus*, sobre todo con el Dengue, y en menor proporción con fiebre amarilla o West Nile Virus. Esto puede hacer que se produzca un aumento de cuatro veces o más del título de anticuerpos neutralizantes contra el Dengue, en un paciente con infección por virus Zika, sobre todo si tuvo previamente infección por el primero. Debido a esta reactividad cruzada entre los de dicho género viral, los resultados por estos métodos deben interpretarse de forma muy individualizada ^[61].

El riesgo que representa el virus del Zika para el suministro de sangre no está claro, pero se sugirió la transmisión por transfusión de este virus cuando el 2,8% de los donantes de sangre asintomáticos dieron positivo al ARN viral del Zika durante el brote de la Polinesia Francesa en el año 2014. La duración máxima de la viremia es desconocida, pero se cree que es de 1 a 2 semanas. La guía de agosto del 2016 de la FDA recomienda realizar la prueba *Individual Donation Nucleic Acid Test* (ID-NAT) en los 50 estados de EEUU con plazos de implementación variables. Otras opciones en lugar de las pruebas incluyen el uso de tecnología de investigación o *Pathogen Reduction Technology* (PRT) la cual ha demostrado ser eficaz en la inactivación del virus Zika hasta el límite de detección según lo evaluado por ensayos de infectividad *in vitro*.

Los centros de sangre que recolectan sangre en áreas donde hay casos reportados de transmisión del virus por mosquitos, deben implementar las recomendaciones de inmediato o suspender la recolección de sangre hasta que se realicen las pruebas o el uso de PRT. En áreas aún no infectadas con el virus Zika, la FDA recomienda un programa de implementación que primero se enfoca en los estados que han determinado que corren el mayor riesgo. La FDA recomendó que los centros de sangre en esos estados comiencen la investigación ID-NAT ^[62].

Los centros de sangre deben diferir un donante durante 120 días si: 1) el donante tiene un resultado reactivo de ID-NAT, basado en la fecha de la prueba o la resolución de cualquier síntoma, lo que sea más largo. El donante debe ser notificado y aconsejado sobre el aplazamiento y una posible infección por el virus del Zika, 2) el donante ofrece una historia reciente de infección por el virus del Zika, basada en la fecha de resolución de los síntomas o en la fecha de la prueba viral positiva, la que sea más larga ^[62].

5.1.4 CHIKUNGUNYA

La fiebre Chikungunya es causada por el virus *Chikungunya* (CHIKV). Es un Arbovirus miembro del género *Alphavirus*, perteneciente a la familia *Togaviridae*, constituido por una cadena simple de RNA de polaridad positiva. Es una partícula esférica pequeña, cuyo ciclo replicativo es muy rápido de aproximadamente 4 horas.

Este virus fue aislado por primera vez, en 1952, de un paciente en Tanzania, África. Se han documentado múltiples epidemias tanto en África como en el sudeste asiático. Hacia el año 2004 se inició un gran brote en Kenia, donde alcanzó una seroprevalencia de aproximadamente el 75 % de la población, lo que constituyó un hecho de gran preocupación al nivel mundial ^[63].

Se conocen 2 ciclos de transmisión de este virus, el selvático/enzoótico y el urbano epidémico/endémico (FIGURA N°2). El primero ocurre en hábitats boscosos, donde varios mosquitos arbóreos como el *Aedes furcifer*, *Aedes taylori*, *Aedes africanus* y el *Aedes luteocephalus* sirven de vectores que transmiten el virus a primates no humanos como huéspedes reservorio y de amplificación. Se conoce que el *Aedes furcifer*, que parece ser el principal vector enzoótico, es capaz de penetrar en las aldeas humanas cercanas, donde pueden transmitir el virus a los seres humanos. También los roedores y los pájaros pueden ser reservorios del virus durante los períodos no epidémicos.

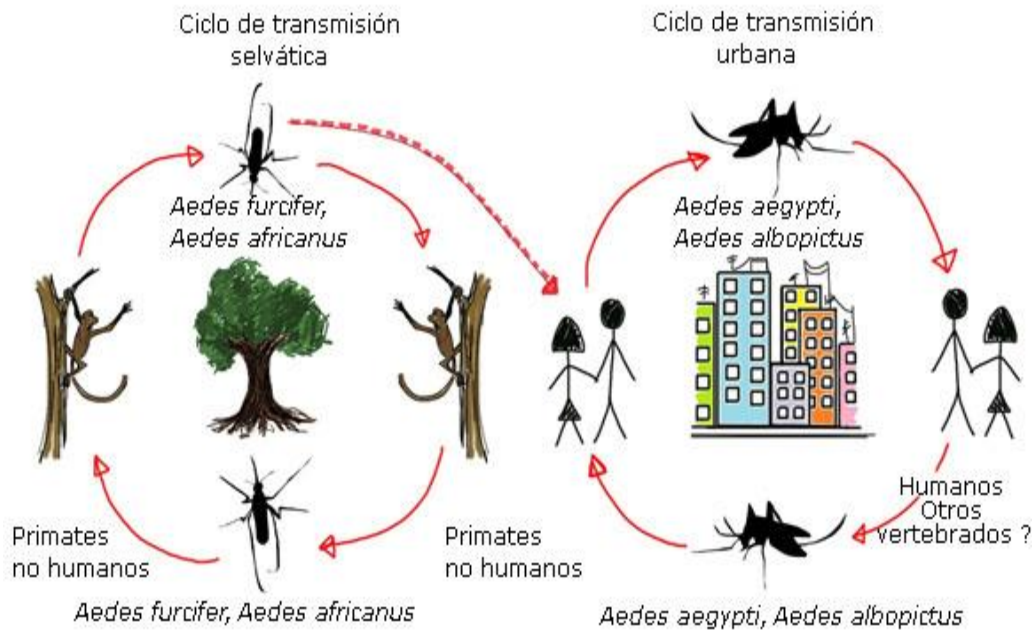


FIGURA N°2: CICLOS DE TRANSMISION Y AGENTES TRANSMISORES DEL VIRUS *Chikungunya* ^[64].

El segundo ciclo, es aquel que ocurre en las poblaciones y ciudades, el ciclo urbano endémico/epidémico, donde los vectores son únicamente los mosquitos *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*, capaces de iniciar una transmisión sostenida, con elevados niveles de exposición humana por las características ecológicas y conductuales de estos artrópodos que viven en una estrecha relación con las personas. En este ciclo, el humano es el principal reservorio del virus ya que la transmisión es humano–mosquito–humano. La intensidad de la transmisión se ha visto favorecida por los cambios climáticos, el uso de contenedores plásticos y el comercio internacional de neumáticos y otros factores que han auxiliado la expansión en el mundo de la infestación por los dos vectores ^[65-66].

Se han descrito otros modos de transmisión como la transmisión intraútero del virus cuando la gestante se encuentra en viremia, incluso en mujeres con infección crónica del virus. Para el cuarto día de vida del recién nacido todos están sintomáticos con las

características comunes de la enfermedad, pero con mayor severidad. Se reporta elevada tendencia a desarrollar meningoencefalitis, lesiones de sustancia blanca, edema cerebral, hemorragia intracraneana, síntomas hemorrágicos y miocarditis. El futuro desarrollo de estos niños puede verse comprometido. Por esta razón, este grupo se considera una población de riesgo en comparación con otros grupos etarios.

También es posible la transmisión a través de la sangre. Hay casos documentados de infecciones adquiridas por personal de laboratorio que manipulaba sangre infectada y de un trabajador sanitario que extrajo sangre a un paciente infectado ^[67]. También genera profunda preocupación la posibilidad de la transmisión a través de la transfusión de sangre o hemoderivados y donación de órganos para trasplantes.

La patogenia se divide en 3 estadios: intradérmico, sanguíneo y el de afectación de los órganos diana. En el primero, el mosquito a través de la picadura introduce los viriones al nivel intradérmico y estos entran en los capilares subcutáneos. Ahí ocurre una replicación viral local al nivel de células que son susceptibles como los fibroblastos, las células endoteliales y los macrófagos. Posteriormente, pasa a los nódulos linfáticos locales, donde también acontece la replicación. De aquí el virus es drenado a través del conducto torácico a la circulación sanguínea hasta alcanzar los órganos diana: hígado, músculos, articulaciones y cerebro. En el hígado se produce apoptosis y en los órganos linfoides adenopatías. En los músculos y articulaciones, la replicación viral y la infiltración mononuclear provocan intenso dolor y artritis ^[68]. Usualmente, la enfermedad es autolimitada, con una duración entre 7 y 10 días. La recuperación se asocia con una respuesta inmune potente que puede conferir protección perenne, pero en algunos casos pueden persistir síntomas crónicos después del aclaramiento viral de la sangre porque puede persistir un reservorio viral activo en las articulaciones.

El cuadro clínico general se denomina fiebre Chikungunya. Su nombre deriva del Makonde, lengua del sur de Tanzania y la palabra significa aquel que se encorva. Esto debido a la afectación articular que genera el virus en los pacientes. El período de incubación es de 3 a 7 días con un rango de 1 a 12. Pueden llegar a ser asintomáticos del 3 al 25 % de las personas infectadas y la enfermedad se desarrolla de forma aguda o subaguda y crónica ^[66] sin tener ninguna preferencia por sexo ni por edad. Los neonatos, las personas mayores de 65 años y las que presentan algunas enfermedades crónicas como comorbilidades son las más susceptibles a desarrollar la infección grave. La presentación clínica se caracteriza por la presencia de 2 fases: aguda y crónica.

- a) La fase aguda dura generalmente 10 días y existe una triada constituida por fiebre, artralgias y rash ^[68]. La fiebre se presenta abruptamente y alcanza niveles de temperatura corporal superiores a 38.9 °C la cual puede ser continua o intermitente. Se asocia a otros síntomas generales como cefalea, confusión transitoria, mialgias, fatigas, escalofríos, náuseas, vómitos, anorexia, dolor de espalda, conjuntivitis y otras manifestaciones oculares. Poco después del inicio de la fiebre aparecen las poliartralgias, que son las que caracterizan el cuadro clínico y están presentes en el 100 % de los casos ^[66] y son las que permiten hacer la diferenciación con otras entidades con cuadro clínico similar como el Dengue. La artralgia evolutivamente puede manifestarse de forma crónica. Suelen ser severas y bastante incapacitantes y puede haber inflamación articular importante en hasta el 78 % de los pacientes. La afectación de la piel ocurre en el 40-50 % de los casos ^[65]. Hacia el día 4 o 5 del cuadro clínico aparece un rash maculopapular, que puede desaparecer a la vitropresión y que se expresa sobre todo al nivel de tórax y extremidades y, en menor proporción, al nivel de la cara. La afectación ocular se ve tanto en la fase aguda como crónica de la infección y lo hace en innumerables formas que van de la conjuntivitis hasta la retinitis e incluso la neuritis óptica.
- b) La fase crónica se define por la persistencia de síntomas durante más de 3 meses y provoca un deterioro importante de la calidad de vida imponiendo grandes

restricciones al normal desenvolvimiento de las actividades diarias, lo que motiva largas restricciones de la actividad laboral y productiva ^[69]. Hasta el 12 % de los pacientes presentan rigidez matinal o dolor articular persistente incluso hasta por 3 años o más. Puede generar artropatía crónica destructiva, tenosinovitis y hay algunos casos en los cuales se ha evidenciado similitud importante con la Artritis Reumatoide. Además se presenta fiebre recurrente, entumecimientos, fatiga crónica y periartrosis al nivel de los hombros.

5.1.4.1 PRUEBAS DE TAMIZAJE PARA CHIKUNGUNYA

En el hemograma suele haber leucopenia con linfocitopenia. La trombocitopenia es muy infrecuente y este detalle constituye un elemento de gran peso para hacer el diagnóstico clínico diferencial con el Dengue. El diagnóstico confirmatorio es a través de pruebas virológicas y/o serológicas. En los primeros 3 días de la enfermedad puede lograrse el cultivo viral y la PCR en tiempo real, en la que se pueden detectar las proteínas específicas virales, estructurales o no estructurales, y tienen excelentes sensibilidad y especificidad.

Los anticuerpos IgM se hacen positivos entre los días 2 y 7. Luego se pueden detectar anticuerpos IgG a partir del día 7 y se puede lograr confirmación a través de muestras pareadas con 14 días de separación con demostración de títulos ascendentes superiores a 4 veces entre los períodos de estado y convalecencia ^[65].

Para la definición de caso se tienen en cuenta criterios clínicos y epidemiológicos. Dentro de los primeros están fiebre $>38,5$ °C (101,3 °F) y artralgia severa o artritis de comienzo agudo, que no se explican por otras condiciones médicas, y como criterio epidemiológico se considera el hecho de residir o haber visitado áreas epidémicas o endémicas durante las 2 semanas anteriores al inicio de los síntomas ^[65]. En el diagnóstico

diferencial se debe tener en consideración particularmente el Dengue, así como la Malaria, la leptospirosis, la meningoencefalitis, las artritis post infecciosas y otras infecciones por virus como el mayaru, rubeola, sarampión, las rickettsiosis, entre otras.

La transmisión por donación de sangre no ha sido descrita a pesar de existir epidemias muy grandes y generalizadas. Por lo que no hay preguntas de detección específicas para el agente ni pruebas de laboratorio disponibles.

5.1.5 PARVOVIRUS HUMANO B19

El parvovirus B19 (PVB19), fue descubierto accidentalmente por Yvonne Cossat y cols. en 1974, durante el examen practicado a sueros de donantes de sangre, en la búsqueda del antígeno de superficie del virus de hepatitis B (HbsAg). Debe su nombre al suero número 19 del panel B, que resultó positivo a través de Contrainmunolectroforesis (CIE) y negativo por otros procedimientos ^[70]. El parvovirus humano B19, es el primer parvovirus y el único que ha demostrado ser patógeno en humanos.

El parvovirus B19 pertenece a la familia *Parvoviridae*, que se encuentra dividida en dos subfamilias: *Parvovirinae* y *Densovirinae*, por su capacidad para infectar vertebrados e invertebrados respectivamente. La subfamilia *Parvovirinae* se subdivide en 3 géneros, de acuerdo con su capacidad para replicarse autónomamente como sucede con el parvovirus, con ayuda de un virus en el caso de *dependovirus*, y por su capacidad eficiente y de manera preferente en células eritroides como es el caso de eritrovirus, al cual pertenece al parvovirus B19 ^[71]. Es un virus relativamente uniforme, sin envoltura, presenta simetría icosaédrica, de 20 a 25 nm de diámetro, con ADN de cadena única.

El parvovirus se replica únicamente en células en división, y tanto la replicación como la transcripción, se efectúan en el núcleo de la célula infectada, en donde se acumulan proteínas no estructurales y se realiza el ensamblaje del virión.

La infección por parvovirus B19 es común (40 a 60% de la población mundial), y su máxima incidencia se encuentra en la edad escolar ^[71]. En adultos jóvenes, existen evidencias en el 50-60%, y en personas mayores de 50 años más del 80% tienen evidencias serológicas de infección pasada. Su incidencia se incrementa en invierno y primavera, en zonas con clima templado, aunque la infección puede ocurrir en cualquier época del año.

Su transmisión se realiza principalmente, a través de secreciones respiratorias, y se disemina de persona a persona (contacto directo), posiblemente por fomites y transfusión sanguínea. La infección también puede transmitirse verticalmente desde la madre al feto, en transfusiones sanguíneas, trasplantes de precursores hematopoyéticos y de órgano sólido.

La infección por parvovirus B19 tiene un período de incubación de 6 a 18 días y la enfermedad tarda en manifestarse entre 1 y 2 semanas. En el caso de la quinta enfermedad, el lapso se prolonga de 2 a 4 semanas.

El PVB19 se une específicamente a las células progenitoras eritroides de la médula ósea llevando a cambios estructurales que gatillan la muerte celular por apoptosis. Las células objetivo de la infección por PVB19 pueden encontrarse en diferentes estadios de diferenciación, desde unidades formadoras de colonias eritroides (BFU-E) a pro-eritroblastos, incrementando proporcionalmente la susceptibilidad al virus a medida que aumenta su diferenciación. Los eritrocitos maduros, aun cuando expresan el antígeno P (receptor primario de la superficie celular para la infección por PVB19), no son permisivos a la entrada del virus, pero permiten su diseminación sistémica al mantener partículas

virales unidas en su superficie. El PVB19 puede ingresar y persistir en múltiples tejidos diferentes al linaje eritroide; no obstante, no existe evidencia clara de que estas infecciones sean productivas o provoquen enfermedad ^[72].

A partir del cuarto día pos infección se inicia la viremia por parvovirus B19, y alcanza su punto máximo entre el día 6 y 10, también puede ser localizado en el aparato respiratorio.

Se estima que 50% de la prima infección cursan en forma asintomática y que, de los hallazgos clínicos, las lesiones cutáneas son las más frecuentes (55%). Sin embargo, debe tenerse especial cuidado con los pacientes portadores de enfermedades hematológicas, inmunocomprometidos y mujeres embarazadas, puesto que pueden desarrollar complicaciones graves secundarias a la infección.

Entre las principales enfermedades producidas por parvovirus B19, se encuentra la quinta enfermedad, también llamada eritema infeccioso, en niños de 4 y 11 años de edad, artropatía sobre todo en mujeres adultas de edad media, crisis aplásica transitoria en pacientes con eritropoyesis activa (esferocitosis hereditaria y enfermedad de células falciformes), hidropesía fetal, aborto y muerte fetal, también ha sido asociado con glomerulonefritis, vasculitis, neuropatía periférica, miocarditis, falla hepática fulminante y síndrome de Nezelof. Puede afectar a pacientes infectados con VIH, pacientes bajo tratamiento con quimioterapia citotóxica y en receptores de trasplante de órganos. El parvovirus B19 puede persistir y conducir a anemia crónica, aplasia de células rojas y en menor grado trombocitopenia, neutropenia y pancitopenia en pacientes inmunocomprometidos ^[73-74]. Se ha sugerido que la patogénesis de las erupciones cutáneas y los síntomas articulares se deben, al menos en parte, al depósito de complejos inmunes en la piel y el tejido sinovial. Esto debido a que el comienzo de las manifestaciones cutáneas y articulares coinciden con la aparición de anticuerpos específicos contra PVB19 en el suero.

La respuesta inmune humoral, se manifiesta entre el día 10 y 14 con la presencia de IgM e IgG respectivamente. Los valores normales de reticulocitos, leucocitos y hemoglobina descienden a partir del sexto, séptimo y décimo día pos infección respectivamente. Volviendo a su normalidad entre el día 20, 16 y 26 respectivamente. En personas con anormalidades hematológicas, se produce un cuadro de anemia seria y crisis de aplasia que puede ser transitoria. Aquellos pacientes que no pueden controlar la infección, desarrollan una depleción crónica en la producción de células rojas ^[75-76]. Como cuadros clínicos sugestivos de infección por parvovirus B19, se consideran a nivel articular, dermatológicos, hematológicos, hepáticos e infecciosos.

5.1.5.1 PRUEBAS DE TAMIZAJE PARA PARVOVIRUS HUMANO B19

El diagnóstico del parvovirus B19 es netamente a través del laboratorio. El tipo de muestras empleadas pueden ser: suero, saliva y tejidos. Sin embargo, el suero y el plasma son las principales muestras utilizadas en su diagnóstico, ya que son estables para la detección del anticuerpo en contra del virus en los casos de crisis de aplasia, infección persistente en pacientes inmunodeprimidos y en infección fetal.

La detección de antígeno de parvovirus B19, puede ser realizada a través de radio inmunoensayo o por inmunoensayo enzimático. Para esta detección del antígeno en suero en casos de crisis de aplasia transitoria, se sugiere que el muestreo se realice cuando el cuadro clínico coincida con el pick máximo de la viremia ocasionada por este agente. La detección directa del antígeno viral puede ser de las células infectadas por medio de inmunofluorescencia o tinción inmunoenzimática con el empleo de anticuerpos monoclonales o policlonales ^[77-78].

Los ácidos nucleicos del parvovirus B19 pueden ser localizados a través de pruebas de hibridación con el empleo de sondas marcadas con material no radiactivo, lo que ha demostrado ser un método de detección directo, sensible y adecuado, con una detección de 10^3 a 10^5 copias del genoma viral con sondas de ADN o ARN [79]. Se ha observado que la metodología mencionada tiene mayor sensibilidad durante la fase virémica temprana en infecciones agudas, y eleva la sensibilidad con el empleo de quimioluminiscencia.

Las técnicas empleadas en la detección de inmunoglobulinas para parvovirus B19 son: contrainmunolectroforesis (CIE), inmunoensayo enzimático (ELISA) [74].

La PCR es el método más sensible del que se dispone para la búsqueda de ADN. Cuando la determinación de IgM es dudosa como en el caso del paciente inmunocomprometido, o cuando las muestras de sangre o derivados son sometidos a un monitoreo para determinar la presencia de parvovirus B19, y en aquellos casos en que se realiza la vigilancia del pacientes bajo tratamiento, la PCR proporciona resultados satisfactorios.

El estudio histopatológico de tejidos por microscopio óptico y la microscopía electrónica, constituyen otras herramientas de gran utilidad en el diagnóstico de infecciones por parvovirus B19, como lo demuestra la observación de eritroblastos gigantes en muestras que contienen células progenitoras eritroides, sugestivos de infección por parvovirus B19 [73]. La detección de proteínas de la cápside de parvovirus B19 puede ser a través de inmunohistoquímica [77].

Este virus se puede transmitir por componentes sanguíneos, al menos así lo indican 12 casos clínicos documentados en la literatura, sin embargo ninguna pregunta de detección específica del agente está en uso, debido a la rareza de la transmisión de transfusiones que resulta en una enfermedad clínica [80]. No existe una prueba de detección en donantes de

sangre con licencia de la FDA, sin embargo NAT está disponible, ya sea como prueba interna o sin licencia comercial en plataformas completamente automatizadas de dos fabricantes para la detección en plasma. NAT se utiliza cuando se quieren obtener derivados del plasma, dicho test es recomendado por la FDA con el objetivo de asegurar la concentración del virus, siendo éste no superior a 10^4 UI/ml cuando se trata de un pool de plasma ^[80].

5.2 PATÓGENOS REEMERGENTES

5.2.1 DENGUE

El Dengue es un virus cuyo nombre proviene de la palabra *dinga* o *dyenga*, homónimo del Swahili Ki *denga pepo*, que significa ataque repentino (calambre o estremecimiento) provocado por un espíritu malo ^[81]. Esta manifestación causada por el virus del Dengue y transmitida por mosquitos del género *Aedes*, fue descrita por primera vez en 1780 por Benjamin Rush, en Filadelfia, Pensilvania, Estados Unidos de América. Hasta el momento se describen cuatro serotipos de este virus que circulan principalmente en países del sudeste asiático, del Pacífico Occidental, de América Latina y el Caribe, por lo que la enfermedad se considera tropical. La región de Las Américas es una de las más afectadas por el Dengue y su forma más grave, el dengue hemorrágico ^[82].

El virus del dengue pertenece a la familia *Flaviviridae*, género *Flavivirus*. Es un virus ARN de cadena simple, polaridad positiva de aproximadamente 11 kb. El complejo dengue lo constituyen cuatro serotipos virales serológicamente diferenciables (Dengue 1, 2, 3 y 4) que comparten analogías estructurales y patogénicas, por lo que cualquiera puede producir

las formas graves de la enfermedad, aunque los serotipos 2 y 3 han estado asociados a la mayor cantidad de casos graves y fallecidos.

El mosquito es el vector que interviene en la transmisión de los diferentes serotipos del Dengue, específicamente *Aedes aegypti*. Con el transcurso del tiempo el *Aedes* se ha convertido en un insecto urbano que prefiere vivir dentro de las casas, especialmente en sitios oscuros como debajo o detrás de los muebles y en los armarios. De relevante importancia epidemiológica es el *Aedes albopictus*, cuya distribución es principalmente en Brasil y Asia donde es el causante de la enfermedad y en los últimos tiempos es introducido en América difundiéndose en varios países.

La vía de transmisión es a través de la picadura de la hembra del mosquito *Aedes aegypti*. Este mosquito se alimenta de día aunque algunas veces se ha colectado picando de noche y está presente en todas las áreas tropicales ^[83-84].

Cuando el virus es introducido en la piel, la primera célula diana es la célula dendrítica presente en la epidermis ^[85] principalmente las células de Langerhans, que se activan y presentan el virus al linfocito T. De igual manera, los virus que invadieron la sangre son identificados por los monocitos y células endoteliales, que también cumplen la función presentadora. Los primeros linfocitos en activarse son los CD4 y posteriormente los CD8, con liberación de citoquinas ^[86].

La respuesta inmunológica del huésped puede ser protectora (y conducir a la curación) o patogénica expresada por una "desregulación" que se caracteriza por una producción excesiva de citoquinas. El derrame excesivo de citoquinas produce un aumento de la permeabilidad vascular que se traduce en una extravasación de plasma, que es la alteración fisiopatológica fundamental del Dengue, mediante la cual se escapa agua y proteínas hacia el espacio extravascular y se produce la hemoconcentración y, a veces, hipovolémico ^[87].

La infección viral induce apoptosis de linfocitos T en los primeros días de la infección que de acuerdo a su intensidad puede influir favorablemente en la desaparición del virus o puede provocar la lisis de grandes cantidades de esas células y disminuir transitoriamente la competencia inmunológica del paciente, así como provocar daños en otras células y tejidos del huésped, tales como los endotelios, hepatocitos, miocardiocitos, neuronas, células tubulares renales, y otras, lo cual podría explicar la afectación de muchos órganos durante esta infección.

La infección por Dengue puede ser clínicamente inaparente y puede causar una enfermedad de variada intensidad que incluye desde formas febriles con dolores en el cuerpo y con mayor o menor afectación del organismo hasta cuadros graves de shock y grandes hemorragias. Hasta ahora se ha aceptado que la diferencia principal entre el Dengue clásico o Fiebre del Dengue (FD) y la Fiebre Hemorrágica Dengue (FHD) no son precisamente los sangramientos, sino la extravasación de plasma, en particular cuando tiene expresión y repercusión clínica porque se expresa en aumento significativo del hematocrito y por colección de líquido en cavidades serosas, tales como derrame pleural, ascitis y derrame pericárdico ^[88].

La etapa febril es variable en su duración y se asocia a la presencia del virus en sangre (viremia). Como en otras enfermedades, la evolución hacia la curación pasa por la caída de la fiebre y durante la misma el enfermo va a tener sudoración, falta de fuerzas o algún decaimiento, todo de tipo transitorio, pero habitualmente el propio paciente se percata que evoluciona hacia la mejoría. Otras veces, la caída de la fiebre se asocia al momento en que el paciente agrava, y la defervescencia anuncia, por tanto, el inicio de la etapa crítica de la enfermedad.

Esto es característico del dengue: el primer día afebril es el día de mayor riesgo de presentar complicaciones. La etapa crítica coincide con la extravasación de plasma (escape de líquidos desde el espacio intravascular hacia el extravascular) y su expresión más temida es el shock, con frialdad de los tegumentos, pulso fino, taquicardia e hipotensión. A veces, con grandes hemorragias digestivas asociadas, así como afectación de hígado y quizás de otros órganos. El hematocrito se eleva en esta etapa y las plaquetas (que ya venían descendiendo) alcanzan sus valores más bajos. En la etapa de recuperación generalmente se hace evidente la mejoría del paciente, pero en ocasiones existe un estado de sobrecarga líquida, así como alguna infección bacteriana sobreañadida ^[88].

El factor de riesgo principal de sufrir Dengue hemorrágico es tener una segunda infección con un serotipo diferente del que causó la infección primaria. También se ha logrado consenso en que tener menos de 15 años de edad es un factor de riesgo de DH y se han propuesto otros, entre ellos el ser de la raza blanca y sufrir de enfermedades crónicas como el asma, la diabetes y la anemia de células falciformes.

5.2.1.1 PRUEBAS DE TAMIZAJE PARA DENGUE

Se dispone de la posibilidad del cultivo y aislamiento de virus *Dengue* a partir de la sangre de los pacientes durante la etapa febril. Este método sigue siendo el *gold estándar* pero resulta costoso y trabajoso, por lo cual no es aplicable a la mayoría de los pacientes. Más factible resulta la aplicación de técnicas de biología molecular para la detección del genoma viral. Se utiliza RT-PCR para identificar el serotipo viral y también la carga viral.

Las técnicas de diagnóstico serológico son las más utilizadas internacionalmente, particularmente aquellas para determinar la inmunoglobulina M específica de dengue (IgM) y la inmunoglobulina G (IgG) mediante ELISA u otros métodos (FIGURA N°3). El estudio serológico para IgM no debe indicarse antes del quinto día o preferentemente a partir del

sexto día. No constituye, por tanto, una ayuda al médico de asistencia para decidir conductas, pues el paciente puede agravar a partir del tercer o cuarto día. No obstante, es importante indicar estos estudios serológicos, pues el resultado de laboratorio completa el trípole diagnóstico junto con la clínica y la epidemiología. Las pruebas de laboratorio para identificar antígenos virales, en particular para identificar alguna de las proteínas no estructurales del virus dengue ya existen (determinación de antígenos NS1) y están en proceso de validación e introducción en la práctica. Son especialmente útiles en los primeros cuatro días de la etapa febril de la enfermedad [88].



FIGURA N°3: METODOS DIAGNOSTICOS PARA DENGUE [88].

A un paciente con FD se indica recuento leucocitario en busca de leucopenia, la cual puede ser intensa hasta mostrar menos de 1.000 leucocitos x mm cúbico. El hematocrito y el recuento plaquetario son los exámenes de laboratorio clínico indispensables para la sospecha de evolución hacia el dengue grave, aunque su realización no es estrictamente necesaria durante el seguimiento del caso febril sospechoso de *Dengue*, si no hay sangrados espontáneos.

Este virus se puede transmitir a través de los componentes sanguíneos, se han reportado múltiples casos de transmisión del virus por transfusión de sangre en Brasil, los cuales

actualmente se están investigando. A la fecha no se ha confirmado ningún caso de transmisión a través de transfusiones de sangre en los Estados Unidos. Por ello, no hay preguntas de detección específicas para el agente ni pruebas de laboratorio disponibles recomendadas por la FDA.

5.2.2 FIEBRE AMARILLA

La fiebre amarilla es una de las enfermedades infecciosas más antiguas reconocidas, tanto en el viejo mundo (África), como en el nuevo mundo (las Américas). Registrada en la literatura europea en 1508 a partir del proceso de colonización de estos continentes por diferentes potencias de la época, sobre todo España, Portugal e Inglaterra. Pero la descripción más temprana de la enfermedad documentada se encuentra en el Popol-Vuh^[89], libro sagrado de los mayas, donde se relata la epidemia de una enfermedad llamada Xekik (vómito de sangre) ocurrida entre los años 1480-1485, doce años antes de la llegada de los españoles a América, entre los aborígenes caribes se conocía con el nombre de poulicantina. Fue denominada inicialmente como fiebre biliosa, vómito negro, *thyfus* amarillo, peste biliosa, fiebre de la jungla. Se debe a Carlos J. Finlay en 1881, en Cuba, el descubrimiento de su transmisión por el mosquito *Aedes aegypti*. Veinte años después, una comisión norteamericana confirmó el descubrimiento de Finlay y que se trataba de un virus filtrable aislable en la sangre de los enfermos los tres primeros días de la enfermedad. La fiebre amarilla forma parte actualmente de la clasificación de las llamadas fiebres hemorrágicas virales.

El virus de la fiebre amarilla pertenece al grupo de los arbovirus (virus transmitidos por artrópodos), familia *Flaviviridae*, y del género de los *flavivirus*. Virus RNA monocatenario encapsulado, cuyo material genético codifica un total de 10 proteínas, 3 estructurales y 7 no estructurales. La envoltura proteica (la proteína E) juega un papel importante en el tropismo celular, la virulencia y la inmunidad. La proteína M es esencial para la maduración de proteínas virales inmaduras a formas infecciosas y la proteína C ayuda a construir las

nucleocápsides. Aunque existen diferencias antigénicas entre algunas cepas, no se ha podido establecer tipos serológicos diferentes. Es sensible al calor por encima de 60 grados centígrados y resiste la putrefacción de animales muertos y humanos. En el suero de animales y del hombre infectado permanecen anticuerpos neutralizantes por muchos años. Quizás de por vida. Se multiplica en monos, cobayos, ratones y en el mosquito ^[90].

El virus de la fiebre amarilla existe en la naturaleza en dos ciclos de transmisión: Un ciclo primario de transmisión (selvático), el cual involucra primates y al vector, un mosquito del género *Haemagogus* en América del Sur y *Aedes africanus* en Africa. El otro ciclo de transmisión es el urbano, el cual involucra a seres humanos y al vector *A. aegypti*, que crece en acumulaciones de agua dulce y limpia. Prolifera importantemente durante la estación de las lluvias en las zonas tropicales debido al apozamiento de las aguas. En los años recientes este mosquito ha reinvasado América del Sur, desde donde prácticamente había sido erradicado, con reaparición de casos selváticos e incrementando el riesgo de la aparición nuevamente de fiebre amarilla en las zonas urbanas desde donde fuera erradicada varias décadas atrás. La hembra mosquito tiene hábito de alimentación diurna, se infecta al alimentarse de una persona virémica y transmite el virus a otro individuo ^[91].

El *Aedes* hembra infectado puede inocular durante su alimentación aproximadamente 1.000 partículas virales en el tejido subcutáneo. La replicación viral se inicia en el sitio de la inoculación y se disemina a través de vasos linfáticos a linfonodos regionales donde se replica especialmente en monocitos-macrófagos. Por vía linfática el virus alcanza a otros órganos, incluidos bazo e hígado, donde se replica intensamente produciéndose la viremia y con ella, la siembra a otros tejidos. La fase virémica ocurre entre los días 3 y 6 de iniciada la sintomatología. Durante este período los mosquitos pueden infectarse mientras se alimentan ^[91].

La fiebre amarilla grave se caracteriza por insuficiencia hepática, falla renal, coagulopatía y shock. La injuria del hepatocito es caracterizada por una degeneración eosinofílica y en los casos no fatales se produce una recuperación completa sin fibrosis post necrótica. El daño renal se caracteriza por degeneración eosinofílica y grasa del epitelio tubular, probablemente por daño directo del virus en estas células y también por cambios no específicos secundarios a hipotensión y síndrome hepatorenal. Se han descrito también alteraciones del miocardio. La diátesis hemorrágica se debe a una disminución en la síntesis hepática de los factores dependientes de vitamina K, coagulación intravascular diseminada y a disfunción plaquetaria.

La fase tardía, caracterizada por un colapso circulatorio está mediada probablemente por desregulación en la producción de citoquinas como FNT-a, IL-1, INF Gamma, factor activador de plaquetas y otras. Los pacientes que fallecen por fiebre amarilla presentan edema cerebral probablemente como resultado de la disfunción microvascular, sin que se haya demostrado la presencia de partículas virales en el encéfalo. Un número de casos de fiebre amarilla cursan de forma asintomática. En los casos sintomáticos la enfermedad varía desde un síndrome febril inespecífico a una enfermedad muy grave.

El período de incubación promedio es entre tres y seis días. La transmisibilidad se produce desde poco antes de aparecer la fiebre hasta cinco días después de aparecer la misma. El período de incubación extrínseco en el mosquito es de 9 a 12 días. Esto tiene gran importancia a considerar en los viajeros ^[92]. Tras el período de incubación, el inicio suele ser brusco, con fiebre (39-40 °C), escalofríos, mal estado general, cefalea, mialgias y náuseas. El paciente presenta debilidad general, congestión facial y conjuntival y bradicardia relativa con respecto al grado de fiebre (se conoce en la semiología como signo de Faget). Esta forma leve es poco característica y solo se puede sospechar en zonas endémicas, y especialmente durante las epidemias. Tiende a ser confundida con el inicio de paludismo. Suele durar 3-4 días y curar sin complicaciones en muchos casos. Un 15 %-25 % de los pacientes pueden desarrollar entonces la forma grave o clásica de la fiebre amarilla (período de intoxicación o estado tóxico grave) ^[92].

Estado tóxico grave: reaparece la fiebre, los vómitos y el dolor abdominal. La ictericia suele presentarse en casi la totalidad de los casos 48-72 horas después del inicio del cuadro febril, con aumento precoz de enzimas hepáticas (más elevada la AST que la ALT, ambas con valor pronóstico desfavorable si los niveles son muy elevados) e hiperbilirrubinemia. Puede aparecer insuficiencia hepática y renal con proteinuria y hemorragias: epistaxis, gingivorragia, punteado hemorrágico en el paladar blando y hematemesis de sangre negra y coagulada (20 % de los casos). La analítica de laboratorio traduce la existencia de fallo orgánico único o múltiple (generalmente hepático y renal), alteraciones graves de la coagulación y deshidratación o contracción de volumen con alteraciones electrolíticas y acidosis metabólica. En este período la mortalidad es elevada (20 a 50% de los pacientes).

5.2.2.1 PRUEBAS DE TAMIZAJE PARA LA FIEBRE AMARILLA

Como en toda enfermedad infecciosa, en el diagnóstico son indispensables tres elementos: antecedentes de tipo epidemiológico, manifestaciones clínicas sugestivas y exámenes complementarios de laboratorio específicos. En zonas endémicas suele considerarse a partir de los datos clínicos en un paciente no vacunado.

Las técnicas de laboratorio para confirmar el diagnóstico suelen estar disponibles solo en laboratorios especializados. La detección del virus por RT-PCR en muestras de sangre o suero es más sensible que el cultivo y, probablemente, el método diagnóstico de elección durante la fase pre icterica. También pueden utilizarse muestras de tejidos y otras técnicas como detección de antígeno por ELISA o inmunohistoquímica. El diagnóstico serológico se realiza por detección de IgM, generalmente por ELISA, aunque también puede usarse inhibición de la hemaglutinación y seroneutralización. La detección de IgM en fase aguda o convaleciente temprana constituye un diagnóstico de sospecha, que puede confirmarse si se observa un aumento de título de anticuerpos en muestras pareadas. Los anticuerpos IgM

aparecen durante la primera semana de la enfermedad y perduran meses. Los anticuerpos neutralizantes duran años y confieren protección frente a la reinfección. Puede haber reacciones cruzadas con otros *Flavivirus* (dengue, virus del Nilo occidental)^[92].

El diagnóstico diferencial debe establecerse con el paludismo, leptospirosis, fiebre recurrente por garrapatas y hepatitis virales, donde la ictericia está presente. Entre las fiebres hemorrágicas virales, como posibles alternativas diagnósticas, debe tenerse en cuenta el Dengue hemorrágico y la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo. Otras fiebres hemorrágicas víricas no suelen acompañarse de ictericia.

Este virus se puede transmitir por componentes sanguíneos, así lo indica un reporte en los EEUU en donde se investigaron los productos sanguíneos recolectados de 89 practicantes militares en servicio activo que habían recibido la vacuna contra la fiebre amarilla cuatro días antes de la donación. Se recolectaron seis hemoderivados (tres Plaquetas, dos Plasma Fresco Congelado y una unidad de Glóbulos Rojos) los cuales se transfundieron en cinco receptores. En cuatro de los cinco pacientes se desarrollaron anticuerpos IgM contra la fiebre amarilla, 26 a 36 días después de la transfusión, lo que sugiere la transmisión por transfusión del virus de la vacuna. Considerando esto existe una pregunta específica para el agente en el cuestionario del donante en los EEUU, la cual dice “En las últimas ocho semanas, ¿ha tenido alguna vacunación?”. Además existen muchas técnicas disponibles para detectar fiebre amarilla en los potenciales donantes de sangre, siendo los más importantes PCR y ELISA de captura para IgM. Sin embargo, la neutralización, inhibición de la hemaglutinación, fijación del complemento e inmunofluorescencia han demostrado ser útiles^[93].

TABLA N°1: RESUMEN DE LOS AGENTES EMERGENTES Y SU RELACION CON LA SEGURIDAD TRANSFUSIONAL.

Agente infeccioso	Principal vector	Pruebas de detección	ITT*	Tamizaje en Bancos de sangre
<i>Babesia microti</i>	<i>Ixodes scapularis</i>	IFA ELISA	SI	IFA NAT
Virus West Nile	<i>Culex sp</i>	MAC – ELISA RT PCR	SI	NAT
Virus Zika	<i>Aedes</i>	ELISA RT PCR	SI	ID-NAT PRT
Chikungunya	<i>Aedes aegypti</i> <i>Aedes albopictus</i>	RT PCR	No Reportado	-----
Parvovirus B19	-----	CIE ELISA PCR	SI	NAT
Dengue	<i>Aedes aegypti</i> <i>Aedes albopictus</i>	RT-PCR ELISA	SI	No disponible
Fiebre amarilla	<i>Aedes aegypti</i>	RT PCR ELISA	SI	RT-PCR ELISA

*ITT: Infección Transmitida por Transfusión

6. CONCLUSIÓN

En la actualidad, el mundo se enfrenta al riesgo de expansión de nuevas y antiguas enfermedades como resultado de la combinación microorganismo-hombre-medio ambiente. Por ello ha tenido un lugar importante en el último tiempo la emergencia y reemergencia de enfermedades infecciosas, las cuales son causa importante de morbimortalidad a nivel mundial, causando impacto sobre la salud pública. Si bien la información disponible para conocer los agentes involucrados, los ciclos de vida que presentan, la patogenia, la clínica y el diagnóstico es variada y de fácil acceso, no obstante, información relacionada con mecanismos de transmisión y prevención de estas enfermedades infecciosas, se presentan ciertos problemas, dado lo escaso de la información.

Una de las principales falencias es la poca información disponible relacionada con el ámbito de la medicina transfusional. Muy pocos autores nombran este mecanismo de transmisión de las enfermedades, el cual ha ido en aumento en los últimos años. Si bien existen guías y test serológicos con licencia de la FDA para la detección de estos patógenos en los bancos de sangre, estos no son de implementación universal. Los países que incorporan el tamizaje de estos microorganismos son países desarrollados, siendo el principal EEUU, en donde las pruebas serológicas son costosas, y se realizan solo en aquellos pacientes sospechosos, siendo *Nucleic Acid Test* (NAT) la mayormente utilizada.

Sin lugar a dudas, los avances en la automatización permitirán el procesamiento de todas las muestras, no solo de aquellos sospechosos, y el tiempo y la acumulación de datos proveerán una visión más realista acerca del costo-beneficio de la aplicación de NAT en la seguridad de la sangre. Pero por la desigualdad económica mundial, en los países pobres, esta tecnología no estará al alcance de los programas nacionales de sangre.

Si bien personalidades de las ciencias médicas y la epidemiología han llamado a este siglo el de *“la epidemia de las enfermedades crónicas no transmisibles”* y el cáncer, debemos considerar también que **el reto de este siglo son las enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes para todas las naciones**, especialmente los países en vías de desarrollo y para las naciones más pobres de los continentes. Demanda conciencia del problema, apoyo de financiamiento por organismos internacionales y de los propios gobiernos en recursos no solo humanos capacitados, sino también de métodos de diagnóstico, pero por sobre todo demanda del conocimiento y actualización del personal médico, principalmente el de la atención primaria de salud.

Por ello son necesarias medidas para aumentar la seguridad de la sangre, lo que incluye la utilización de donantes voluntarios repetitivos o habituales, la selección del donante mediante cuestionarios exhaustivos, intensificación del interrogatorio médico y formularios de autoexclusión, la utilización de sistemas de alta sensibilidad para detección de marcadores serológicos de infecciones, los cuales sean de fácil acceso y distribución universal, el mantenimiento de registros computarizados de donantes rechazados que sean compartidos por todos los centros colectores, acompañados todos por rigurosos sistemas de control de calidad y trazabilidad. Otra de las vías importantes para disminuir el riesgo de transmisión de estas enfermedades, es la aplicación de criterios adecuados para la transfusión, que conducen a una reducción del número de transfusiones sanguíneas a un mínimo.

La importancia de haber realizado esta revisión sobre agentes emergentes y reemergentes que alertan sobre riesgos para la seguridad transfusional, es que permitió recabar y comparar la opinión de variados autores y fuentes de información de manera de tener una actualización sobre el tema que permitirá aportar a la seguridad transfusional, y la forma de abordar esta terapia.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Suárez C, Berdasquera D. Enfermedades emergentes y reemergentes: factores y causales de vigilancia. *Revista cubana de Medicina*. 2000.
2. Gutiérrez J, Mondragón P, García L, Pérez J, Hernández S, Ramírez S, et al. Enfermedades infecciosas emergentes y la donación de la sangre. *Med Int Méx*. 2015.
3. Gowri Y, Bhanurekha V, Ganesan P. Anthropogenic factors responsible for emerging and re-emerging infectious diseases. 2013:940-46.
4. Morse S. Factors in the Emergence of Infectious Diseases *Rev Med The Rockefeller University*. 1995;(1).
5. Brower J, Chalk P. Emerging and re-emerging infections diseases: who responds to a global threat?. 2004;(4):26-28.
6. Ceccherini-Nelli L, Filipponi F, Mosca F, Campa M.. The risk of contracting and infectious disease from blood transfusion. *Transplant Proc*. 2004;(36):680-82.
7. Dodd RY. Emerging pathogens and their implications for the blood supply and transfusion transmitted infections. *Brith J Haematol* 2012;(159):135-42.
8. Bernardin F, Operskalski E, Busch M, Delwart E. Transfusion transmission of highly prevalent commensal human viruses. *Transfusion*. 2010:2474-83. .
9. Busch M, Glynn S, Stramer S, Strong D. A new strategy for estimating risks of transfusion-transmitted viral infections based on rates of detection of recently infected donors. *Transfusion*. 2005:254-64.
10. Schmidt M, Geilenkeuser W-J, Sireis W, Seifried E, Hourfar K. Emerging Pathogens – How Safe is Blood? *Transfusion Medicine Hemotherapy*. 2014;(41):10-7.
11. Lobo CA, Cursino-Santos JR, Alhassan A, Rodrigues M. Babesia: An Emerging Infectious Threat in Transfusion Medicine. *PLOS Pathogens*. 2013.
12. Vannier, E, Gewurz, B, Krause, P. Human Babesiosis. *Infect Dis Clinics of North Am*. 2008;(3): 469-88.
13. CDC.Babesiosis. Disponible en: <https://www.cdc.gov/dpdx/babesiosis/index.html> CDC; [Consultado el 2 de mayo de 2019].
14. Vannier E, Diuk-Wasser M, Ben Mamoun C, Krause P. Babesiosis. *Infect Dis Clin North Am* 2015;(02):357-70.

15. Spaete J, Patrozou E, Rich J, Sweeney J. Red cell exchange transfusion for babesiosis in Rhode Island. *J Clin Apher* 2009;(03): 97-105
16. Kjemtrup A, Conrad P. Human babesiosis: an emerging tick-borne disease. *Int J Parasitol* 2000;(12,13): 1323-37
17. Vannier E, Krause PJ. Human Babesiosis. *N Engl J Med* 2012;(25):2397-407
18. Krause P, Edoard G, Vannier P.(2018) Babesiosis: microbiology, epidemiology, and pathogenesis. Disponible en:UPTODATE; <https://www.uptodate.com/contents/babesiosis-microbiology-epidemiology-and-pathogenesis> . [Consultado el 4 de mayo de 2019]
19. Luckett R, Rodriguez W, Katz D. Babesiosis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2014;(2): 419-22
20. Feder Jr. HM, Lawlor M, Krause PJ. Babesiosis in pregnancy. *N Engl J Med* 2003;(2):195-96
21. Hatcher J, Greenberg P, Antique J, Jimenez-Lucho V. Severe babesiosis in Long Island: review of 34 cases and their complications. *Clin Infect Dis* 2001;(8):1117-125
22. Krause P, McKay K, Thompson C, Sikand V, Lentz R, Lepore T , et al. Disease-specific diagnosis of coinfecting tickborne zoonoses: babesiosis, human granulocytic ehrlichiosis, and Lyme disease. *Clin Infect Dis.*2002 ;(34):1184–191.
23. Hildebrandt A, Gray J, Hunfeld K. Human Babesiosis in Europe: what clinicians need to know. *Infection.*2013 ;(41):1057–072.
24. Parija S, Kp D, Venugopal H. Diagnosis and management of human babesiosis. *Trop Parasitol.*2015 ;(5):88–93.
25. Hildebrandt A, Tenter A, Straube E, Hunfeld K. Human babesiosis in Germany: just overlooked or truly new? *Int J Med Microbiol.*2008 (298): 336–46.
26. Jacoby, G.A., et al., Treatment of transfusion-transmitted babesiosis by exchange transfusion. *N Engl J Med*, 1980 ;(19):1098-100.
27. Herwaldt, B, et al., Transfusion-associated babesiosis in the United States: a description of cases. *Ann Intern Med*, 2011 ;(8):509-19.
28. Center for biologics evaluation and research of FDA., US Food and Drug Administration. Disponible en: FDA; <http://regulatory-information/search-fda-guidance-documents/recommendations-reducing-risk-transfusion-transmitted-babesiosis>. [Consultado el 25 Mayo 2019].

29. Johnson N, Voller K, Phipps L, Mansfield K, Fooks A. Rapid molecular detection methods for arboviruses of livestock of Parasitol Res importance to northern. *Eur J Biomed Biotechnol* 2012;719402– 418.
30. Smithburn, K, Hughes, T, Burke, A, Paul, J. A neurotropic virus isolated from the blood of a native of Uganda 1940. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1940;(20):471–92.
31. CDC. West Nile virus disease and other arboviral diseases — United States, 2011. *Morb. Mortal. Wkly Rep.*2012;(61):510–14.
32. Suthar, M, Diamond, M, Gale Jr. West Nile virus infection and immunity. *Nature Reviews Microbiology*,2013;(2):115–128.
33. Brinton, M. The molecular biology of West Nile virus: a new invader of the western hemisphere *Rev. Microbiol.*2002;(56):371–02
34. Kramer L, Styer L, Ebel G. A global perspective on the epidemiology of West Nile virus. *Rev. Entomol.* 2009;(53):61–81
35. Girard Y, Klingler K., Higgs S. West Nile virus dissemination and tissue tropisms in orally infected *Culex pipiens quinquefasciatus*. *Vector Borne Zoonotic Dis.*2014;(4):109–22.
36. Samuel M, Diamond M. Pathogenesis of West Nile virus infection: a balance between virulence, innate and adaptive immunity, and viral evasion. *J. Virol.* 2006;(80):9349–360.
37. Styer, L. Mosquitoes inoculate high doses of West Nile virus as they probe and feed on live hosts. *PLoS Pathog.*2007;(3):1262–270.
38. Titus G, Bishop J, Mejia J. The immunomodulatory factors of arthropod saliva and the potential for these factors to serve as vaccine targets to prevent pathogen transmission. *Parasite Immunol.* 2006;(28):131–41.
39. Lim P, Behr M, Chadwick C, Shi P, Bernard K. Keratinocytes are cell targets of West Nile virus *in vivo*. *J. Virol.*2011;(85):5197–201.
40. Bai, F. *et al.* A paradoxical role for neutrophils in the pathogenesis of West Nile virus. *J. Infect. Dis.* 2010;(202):1804–812.
41. Samuel, M. *et al.* PKR and RNase L contribute to protection against lethal West Nile Virus infection by controlling early viral spread in the periphery and replication in neurons. *J. Virol.* 2006;(80):7009–019.

42. Ben-Nathan D , Huitinga, I, Lustig, S, van Rooijen N, Kobiler D. West Nile virus neuroinvasion and encephalitis induced by macrophage depletion in mice. *Arch. Virol.* 1996;(141):459–69.
43. Kramer L, Li J , Shi Pei-Yong. West Nile Virus. *Lancet Neurol* 2007;(6): 171-81.
44. Beasley D, Barret A., Tesh R . Resurgence of west nile neurologic disease in the United States in 2012: What happened ? What needs to be done ? *Antiviral research* 2013;(99): 1 - 5.
45. Loeb M, Eskandarian S, Rupp M, Fishman N, Gasink L, Patterson J et al Genetic variants and susceptibility to neurological complications followin West Nile infections. *J Inf Dis* 2011;(204): 1031 - 037.
46. Petersen L, Brault A, Nasci R. West Nile virus: review of the literature. *Jama.* 2013;(3):308–15.
47. Tilley PAG, Fox J, Jayaraman G, Preiksaitis J. Nucleic acid testing for west nile virus RNA in plasma enhances rapid diagnosis of acute infection in symptomatic patients. *J Infect Dis.* 2006;(10):1361–364.
48. Hayes E, Sejvar J, Zaki S, Lanciotti R, Bode A , Campbell G. Clinical Manifestations of West Nile Virus Disease. *Emerg Infect Dis J - CDC.* 2005;(8):1174–179
49. Pealer L , Petersen L, Lanciotti R, Page P, Stramer S, et al. Transmission of West Nile virus through blood transfusion in the United States in 2002. *N Engl J Med.* 2003;(13):1236-245.
50. Zanluca C, de Melo V, Mosimann A, dos Santos G, dos Santos C, Luz K. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2015;(10):569-72.
51. Center for Disease Control and Prevention. Zika virus. Atlanta: Center for Disease Control and Prevention; 2016.
52. Musso D, Nilles E, Cao-Lormeau V. Rapid spread of emerging Zika virus in the Pacific area. *Clin Microbiol Infect.* 2014;(10):595-6.
53. Hayes E. Zika virus outside Africa. *Emerg Infect Dis* 2009;(15):1347-350.
54. Rodríguez A, Willamil W. El reto de Zika en Colombia y América Latina: Una urgencia sanitaria internacional. *Infectio.* 2016;(2):59-61.
55. Lopes M, Miyaji K, Infante V. Virus Zika. *Rev Assoc Med Bras.* 2016;(62):4-9.

56. Salinas S, Foulongne V, Loustalot F, FournierWirth C, Molès JP, Briant L, et al. Le virus Zika. L'émergence d'une menace. *Med Sci (Paris)*. 2016;(32):378-86.
57. State of Hawaii. Department of Health. Hawaii Department of Health receives confirmation of Zika infection in baby born with microcephaly. Honolulu: Department of Health, 2016.
58. Reefhuis J, Gilboa S, Johansson M, Valencia D, Simeone R, Hills S, et al. Projecting Month of Birth for At-Risk Infants after Zika virus disease outbreaks. *Emerg Infect Dis* 2016;(5):828-32.
59. Buck G, Grewal J, Albert P, Sciscione A, Wing D, Grobman W, et al. Racial/ethnic standards for fetal growth: the NICHD Fetal Growth Studies. *Am J Obstet Gynecol* 2015;(4):441-449.
60. Gourinat A, O'Connor O, Calvez E, et al. Detection of Zika Virus in Urine. *Emerg Infect Dis*. 2015;21(1):84-86.
61. Organización Panamericana de la Salud. Alerta Epidemiológica, Infección por virus Zika. Washington, D.C: OPS; 2015.
62. Food and Drug Administration. Recommendations for Donor Screening, Deferral, and Product Management To Reduce the Risk of Transfusion-Transmission of Zika Virus .2016
63. Burt FJ, Rolph MS, Rulli NE, Mahalingam S, Heise MT. Chikungunya: a re-emerging virus. *Lancet*. 2012;(9816):662-71.
64. Martínez M, Torredo Y. Chikungunya fever. *Rev cubana med*.2015;(1)
65. Caglioti C, Lalle E, Castilletti C, Carletti F, Capobianchi MR, Bordi L. Chikungunya virus infection: an overview. *The New Microbiologica*. 2013;(3):211-27.
66. Staples JE, Breiman RF, Powers AM. Chikungunya fever: an epidemiological review of a re-emerging infectious disease. *Clinical Infectious Diseases*. 2009;(6):942-48.
67. Petersen L, Stramer S, Powers A. Chikungunya virus: possible impact on transfusion medicine. *Transfusion Medicine Reviews*. 2010;(1):15-21
68. Kucharz E, Cebula-Byrska I. Chikungunya fever. *European Journal of Internal Medicine*. 2012;(4):325-29.
69. Simon F, Javelle E, Oliver M, Leparc-Goffart I, Marimoutou C. Chikungunya virus infection. *Current Infectious Disease Reports*. 2011;(3):218-28.

70. Cossat YE, Field AM, Cant B, Widdows D. Parvovirus-like particles in human sera. *Lancet*. 1975;(1):72-73.
71. Mustafa M, McClain K. Diverse hematologic effects of Parvovirus B19 infection. In (ed). *Pediatric Clin NAM*. 1996;(43):809-21.
72. Qiu J, Söderlund-Venermo M, Young NS. Human parvoviruses. *Clin Microbiol Rev*. 2017; (1): 43-113.
73. Portillo M, Velásquez L, Gómez VR . Aplasia adquirida de la serie roja por infección por parvovirus B19 en una adolescente con trasplante renal. *Bol Med Hosp. Infant Mex*. 2006;(63):255-63.
74. Enders M, Schalasta G, Baisch C y col. Human parvovirus B19 infection during pregnancy — Value of modern molecular and serological diagnostics. *J Clin Virol*. 2006;(35): 400-06
75. Kishore J, Kapoor A. Erythrovirus B19 infection in human. *Indian J Med Res*. 2000;(12):149-64.
76. Artinos O, Bastos C, de Madeiros P, Faillace T, Setúbal S, Pereira N. Clinical and epidemiological aspects of human Parvovirus B19 infection in an urban area in Brazil (Niterói city area state of Rio de Janeiro, Brazil). *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2002;(97):965-70.
77. Peterlana D, Puccetti A, Corrocher R, Lunardi C. Serologic and molecular detection of human Parvovirus B19 infection. *Clinica Chimica Acta*. 2006;(372):14-23.
78. Beersma M, Claas E, Sopaheluakan T, Kroes A. Parvovirus B19 viral loads in relation to VP1 and VP2 antibody responses in diagnostic blood samples. *J Clin Virol*. 2005;(34):71-75.
79. Brown K. Hematological consequences of parvovirus B19 infection. *Bailliere's Clinical Hematology*. 2000;(13): 245-59.
80. Advancing Transfusion and Cellular Therapies Worldwide. Human ParvovirusB19. Disponible en :AABB; <http://www.aabb.org/tm/eid/Documents/Human-Parvovirus-B19.pdf#search=parvovirus%20b19> [Consultado el 14 de junio de 2019]
81. Hoyos A. Intervención comunitaria en el dengue como una necesidad social. *Rev Cubana Sal Púb*. 2011, 37(4): 500-509.
82. Kourí G. El dengue, un problema creciente de salud en las Américas. *Rev Cubana Sal Púb*. 2011

83. Vanlerberghe V, Verdonck K. La inequidad en salud: el caso del dengue. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2013
84. Posada P, Ferrer Y, Rodríguez I. El vector *Aedes aegypti* durante la epidemia de dengue en Ciego de Ávila. 2010.
85. Palucka, A. Dengue virus and dendritic cells. Nature Med.2000(6):748-49.
86. Cardier, J. et al. Proinflammatory factors present in sera from patients with acute dengue infection induce activation and apoptosis of human microvascular endothelial cells: possible role of TNF-alpha in endothelial cell damage in dengue. Cytokine, 2005(30):359-65.
87. Basu, U. Vascular endothelium: the batelfield of dengue virus. FEEMS Immunol. Med. Microbiol., 2008:1-13.
88. Martínez E. Dengue. Estud. av Sao Paulo. 2008(22)
89. Organización Mundial de la Salud. Fiebre Amarilla. Nota informativa No. 100; 2015
90. Bausch D. Fiebres hemorrágicas virales. En: Cecil. Medicina Interna. Madrid: Elsevier; 2013:2151-160
91. Abarca K, Dabanch J, González C., Maggi L., Olivares R., Perret C., et al. Fiebre amarilla. Rev. chil. infectol. 2001(18)
92. Serra M., Fiebre amarilla: vale la pena una revisión en el contexto epidemiológico actual. Medisur.2017(15)
93. Advancing Transfusion and Cellular Therapies Worldwide. Yellow Fever Virus and Yellow Fever Vaccine. Disponible en : AABB; <http://www.aabb.org/tm/eid/Documents/yellowfever.pdf#search=YELLOW%20Fever> [Consultado el 16 de junio de 2019]