

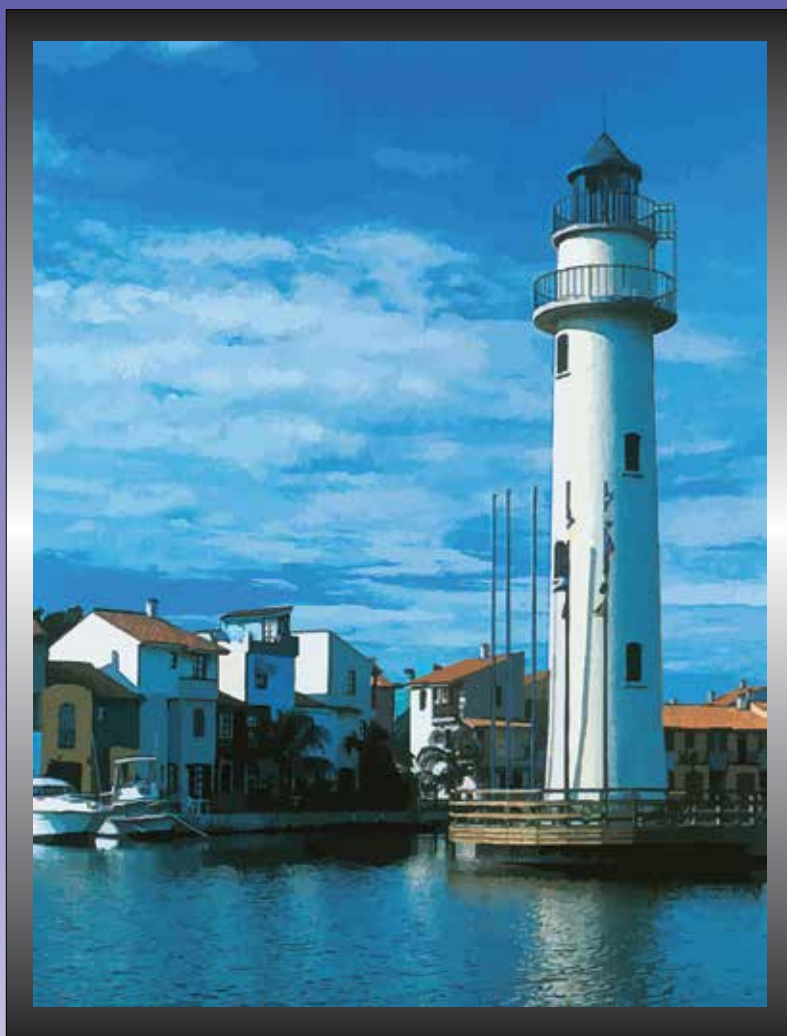


Boletín Venezolano de INFECTOLOGÍA

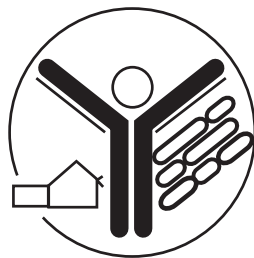
Órgano Oficial de la Sociedad Venezolana de Infectología

Depósito legal: pp198603CS319

ISSN: 0798-0566



Bol Venez Infectol Vol. 24 - N° 1, enero-junio 2013



SOCIEDAD VENEZOLANA
DE INFECTOLOGÍA
JUNTA DIRECTIVA 2012-2014

Presidente

DR. RAFAEL NAPOLEÓN GUEVARA PALERMO

Vicepresidenta

DRA. ELIA SÁNCHEZ

Secretaria General

DRA. KRISSELL CONTRERAS

Secretaria de Actas

DRA. ROSA MARÍA KHALIL

Tesorera

DRA. MARÍA GRACIELA LÓPEZ

Vocales

DR. ENRIQUE VICENT

DRA. MARÍA ANDREINA SÁNCHEZ

DR. ERNESTO ALAYO

**BOLETÍN VENEZOLANO
DE INFECTOLOGÍA
CONSEJO EDITORIAL**

Presidente

DR. FRANCISCO VALERY

Vicepresidente

DR. PEDRO NAVARRO

Directora Ejecutiva

DRA. HEIDI MAGO

COMITÉ EDITORIAL

DRA. MARISOL SANDOVAL

DR. LUIS GALLEGOS

DR. JOSÉ VICENTE FRANCO

DR. JAVIER ROA

DR. OMAR PLATA

DR. AMANDO MARTÍN

COMISIÓN CIENTÍFICA

DR. ENRIQUE VICENT - COORDINADOR

DRA. MARÍA EUGENIA LANDAETA

DRA. CARMEN BLASCO

DRA. DIANA LÓPEZ

DR. RAFAEL NAVAS

DR. MIGUEL MORALES

DRA. TATIANA DRUMMOND

DRA. PATRICIA VALENZUELA

DRA. MARBELYS HERNÁNDEZ

DRA. ARACELYS VALERA

DRA. ZENaida CASTILLO

Boletín Venezolano de INFECTOLOGÍA

Órgano Oficial de la Sociedad Venezolana de Infectología

Depósito legal: pp198603CS319

ISSN: 0798-0566

Bol Venez Infectol Vol. 24 - Nº 1, enero-junio 2013

CONTENIDO

Editorial

Rafael Napoleón Guevara Palermo..... 4

**Prevalencia de genotipos oncogénicos del virus papiloma humano
a nivel genital en mujeres. Estado Carabobo**

Lisueet Sánchez, Heidi Mago, Brigitte Ibarra 5

**Prevención de la transmisión vertical del virus de inmunodeficiencia
humana. Centro Regional de Inmunología. Edo. Lara. 1991 - 2010**

Elida Dapena, Mayli Carnevale, María Santana, José Galicia,
Miriam J Maitin, Antonio González 12

**Perfil del paciente VIH/Sida en TARV, Consulta de VIH, Hospital
"Dr. Felipe Guevara Rojas", El Tigre, Anzoátegui**

Ramón Zarrelli, Eneida Marcano, Lenaé Díaz, Lemmyt Peralta,
Marbelys Hernández Pérez 18

El dengue, la arbovirosis más relevante de Venezuela

Heberto Reyes Romero, Pedro Navarro Rojas, Ana Angulo, María
Antonia de la Parte, Heberto Reyes Barrios, Mariana Stanchieri
Andueza, Cinthya Rondón Cadenas..... 25

Fiebre amarilla

Heberto Reyes Romero, Pedro Navarro Rojas, Ana Rolo
Álvarez, Ardel Romero Pabón, María de la Parte Pérez,
Heberto Reyes Barrios..... 39

El Boletín Venezolano de Infectología, es una publicación semestral, órgano oficial de la Sociedad Venezolana de Infectología. Está indizada en la Base de Datos LILACS/CD Room y está inscrita en Asereme.

Sociedad Venezolana de Infectología. Avenida Libertador, Parroquia El Recreo, Torre Maracaibo, Piso 12, Oficina. 12-G, Caracas.
Tlfax: (212) 763.1023 - Tlf.: (212) 761.4711 • e-mail: svinfectologia09@gmail.com • www.svinfectologia.org

Edición: Editorial Ateproca. Teléfono: (212) 793.5103. Fax: (212) 781.1737. e-mail: ateproca@gmail.com • www.ateproca.com

BOLETÍN VENEZOLANO DE INFECTOLOGÍA

Órgano Oficial de la Sociedad Venezolana de Infectología

Normas para la publicación de Trabajos en el Boletín

Presidente del Consejo Editorial: Dr. Francisco Valeri
 Dirección: Avenida Libertador. Parroquia El Recreo.
 Torre Maracaibo. Piso 12. Oficina 12-G. Caracas.
 Teléfono: 0212-7614711 Teléfono/Fax: 0212-7631023.
 Correo electrónico: svinfectologia09@gmail.com
 Página Web: www.svinfectologia.org

INTRODUCCIÓN

El Boletín Venezolano de Infectología (Bol Venez Infectol) es el órgano oficial de promoción y difusión de la Sociedad Venezolana de Infectología (SVI). Está destinado a la publicación de artículos y trabajos científicos realizados en el área de la infectología o en áreas afines a esta especialidad. En este podrán publicarse trabajos originales, artículos de revisión, casos clínicos, pautas de tratamiento, consensos sobre temas particulares y otros. Igualmente, podrán publicarse números o suplementos extraordinarios en forma de monografías sobre temas de actualidad o contentivos de los resúmenes de trabajos libres enviados al Congreso o Jornadas del año correspondiente.

NORMAS PARA LA PUBLICACIÓN

Todos los artículos científicos enviados para su publicación en el Boletín de la Sociedad de Infectología deberán cumplir los Requisitos uniformes para los manuscritos enviados a revistas biomédicas del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (Normas de Vancouver) disponibles en www.icmje.org y actualizadas con regularidad.

A continuación detallamos algunos de los aspectos básicos a ser considerados por los autores:

- El manuscrito deberá imprimirse a doble espacio.
- La estructura de los trabajos originales será la siguiente: Título, autores, resumen en español e inglés, palabras clave en español e inglés, introducción, objetivos, métodos, resultados, discusión, conclusiones, recomendaciones o sugerencias y referencias.
- Con respecto a los casos clínicos y artículos de revisión; los métodos y resultados; serán sustituidos por el desarrollo del tema o caso clínico propiamente dicho, manteniéndose igual el resto de la estructura.
- Los artículos de revisión, por su parte, deberán contener al menos 40 referencias recientes, haciendo énfasis en los últimos cinco (5) años. Al final, el autor deberá plasmar su interpretación crítica acerca de los resultados obtenidos en la revisión bibliográfica, y dejar abierta la discusión acerca de aspectos que requieran mayor investigación o que no hayan quedado lo suficientemente claros una vez culminada la revisión del tema.
- Los trabajos a ser considerados para su publicación deberán enviarse al Comité Editorial del Boletín

en original y dos copias impresas. Adicionalmente deberán enviar el trabajo en formato electrónico. Deberá escribirse en letra "Times New Roman", tamaño 12, y a dos columnas; una vez incluidos el título, los autores y el resumen en español e inglés.

TÍTULO

Debe ser conciso (no más de 15 palabras) y contener toda la información necesaria para permitir la búsqueda electrónica del artículo.

AUTORES

Apellidos y nombres completos de los mismos, especificando el orden de aparición en la publicación. A su vez, deberán enviar la información con relación a sus cargos institucionales, nombre y dirección de las instituciones en las que laboran. Por último deben enviar también especificar el nombre, dirección, teléfono, fax y correo electrónico del autor que se responsabilizará ante el Comité Editorial de recibir la correspondencia e información necesaria para la publicación del artículo.

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

Debe ser estructurado y contener introducción, objetivos, métodos, resultados y conclusiones principales; en no más de 250 palabras; que refleje con exactitud el contenido del artículo. Debe incluirse una traducción del resumen al idioma inglés (SUMMARY) que reúna las mismas condiciones.

Se incluirán 3 a 6 palabras clave que irán al final del resumen en español y además traducidas al inglés (KEY WORDS) para incorporarlas luego del resumen en inglés (SUMMARY). Estas palabras deberán permitir captar los temas principales del artículo. Para ello los autores podrán hacer uso de algunas listas comunes de términos médicos como: Anuarios de Epidemiología y Estadísticas Vitales del Ministerio del Poder Popular para la Salud, Clasificación de las Enfermedades de la Organización Mundial de la Salud (OMS), Descriptores en Ciencias de la Salud (DECS) o Medical Subject Headings (MESH).

INTRODUCCIÓN

Deberá incluir los antecedentes de importancia del estudio de investigación, caso clínico o tema de revisión, y los objetivos de los mismos.

MÉTODOS

Deberá precisar los detalles relativos a la muestra, forma de obtención de los datos, información técnica relativa a los procedimientos realizados y describir los métodos estadísticos utilizados.

RESULTADOS

Deberán ser presentados, secuencialmente de acuerdo a su importancia, en forma de cuadros o gráficos que



NORMAS PARA PUBLICACIÓN

permitan expresar el argumento del artículo y evaluar los datos que los apoyan. Tanto los cuadros como los gráficos deberán contener títulos concisos que permitan entender al lector la relación entre los datos presentados y a su vez señalar la fuente de la cual fueron obtenidos.

DISCUSIÓN

Deberá hacer énfasis en los aspectos relevantes y novedosos obtenidos en la investigación; y a su vez relacionarlos o compararlos con los obtenidos en otros estudios.

CUADROS REFERENCIALES

En caso de incluir cuadros o gráficos de datos obtenidos en otros estudios; con carácter meramente informativo o para relacionarlos de alguna manera con los resultados propios del estudio; los mismos deberán ser expuestos de manera fidedigna, señalando la fuente de la cual fueron obtenidos y respetando en todo momento la autoría de los mismos.

FOTOGRAFÍAS

Solo se incluirán un máximo de cuatro (4) fotografías en blanco y negro; siempre que sean de buena calidad fotográfica y científica. Las mismas deben ser enviadas en formato digital (jpg o jpeg) y serán ajustadas al texto del artículo, lo cual pudiera disminuir la calidad de la misma, por lo que se recomienda que sean enviadas en un tamaño cercano a los 10 cm de ancho.

Con relación a la connotación legal que pudiesen tener la publicación de fotografías en el Boletín, los autores deberán enviar la autorización para la publicación del material fotográfico por parte del afectado o de su representante legal; o en todo caso asumir por escrito ante el Comité Editorial, la responsabilidad y consecuencias legales del caso.

Las fotografías deberán ser numeradas de acuerdo a la forma como sean mencionadas en el texto y contener el título o comentario que deba ser incluido con la misma, según los autores.

REFERENCIAS

Se exigirá la cita de referencias de acuerdo a los requisitos uniformes para los manuscritos enviados a revistas biomédicas del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (Normas de Vancouver) disponibles en <http://www.icmje.org>. Las mismas deberán colocarse al final del artículo.

Se recomienda a los autores que incluyan en sus artículos o trabajos para publicación en el Boletín, referencias nacionales publicadas en esta o cualquier otra revista venezolana.

Las referencias deberán aparecer citadas en el texto del artículo en números arábigos, entre paréntesis y en forma consecutiva.

Los títulos de las revistas que se utilizarán para mencionar las referencias al final del artículo serán abreviados de acuerdo al Index Medicus que puede ser obtenido en <http://www.nlm.nih.gov>.



Editorial

Rafael Napoleón Guevara Palermo

Presidente de la Sociedad Venezolana de Infectología

La Sociedad Venezolana de Infectología próxima a su treinta aniversario, desde su fundación ha desempeñado un papel fundamental en la medicina de Venezuela, elaborando directrices de cuidados de los pacientes venezolanos con respecto a prevención y tratamiento de diversas patologías de origen infeccioso, y ha colaborado estrechamente con los organismos estatales para establecer políticas de salud pública inherentes a las enfermedades infecciosas.

La actual Junta Directiva de la Sociedad, después de reflexionar acerca de los principales problemas relacionados con la enfermedades infecciosas, ha decidido centrar sus labores educativas; destinadas a nuestros agremiados, a la comunidad médica y a la población general; en 5 puntos cardinales que son:

1. Uso racional de antimicrobianos.
2. Infecciones asociadas a los cuidados de salud.
3. Infecciones de transmisión sexual-VIH-SIDA.
4. Inmunizaciones en general.
5. Endemias y epidemias.

Adicionalmente, y en concordancia con los directrices de ONUSIDA para el año 2015 de 0 discriminación para los pacientes con VIH, se ha

decidido colaborar en el cumplimiento de este objetivo, porque a pesar de todo lo que se ha avanzado, persisten en nuestras instituciones de salud conductas muy arraigadas de discriminación hacia estas personas.

En este volumen del Boletín de Venezolano de Infectología, prácticamente destinado en su totalidad en infecciones virales, se publican artículos de investigación clínica y epidemiológica, además de revisión, centrados en importantes enfermedades que afectan a los venezolanos, resaltando el artículo de Sánchez y col. "Prevalencia de genotipos oncogénicos del virus de papiloma humano a nivel genital en mujeres. Edo. Carabobo", en donde se observó, que el 11,8% del total de la muestra estaban infectadas con virus potencialmente oncogénicos, y es relevante señalar la asociación existente entre enfermedades virales y cáncer, enfermedad que podría ser prevenible por vacunas. Hasta ahora, en nuestro país las vacunas que podrían ser utilizadas para prevenir esta infección no han sido aprobadas, por lo que es pertinente hacer un llamado a las autoridades regulatorias para la aprobación de las diferentes vacunas contra el virus de papiloma humano.

Prevalencia de genotipos oncogénicos del virus papiloma humano a nivel genital en mujeres. Estado Carabobo

Lisuet Sánchez¹, Heidi Mago², Brigitte Ibarra³

Trabajo ganador del Premio “Sociedad Venezolana de Infectología”. X Congreso Nacional y XIV Jornadas Centro-Occidentales de Infectología. Barquisimeto, octubre 2012

RESUMEN

Entre las enfermedades de transmisión sexual, el virus del papiloma humano (VPH) es la que tiene mayor prevalencia a nivel mundial. Esta infección puede tener o no efecto oncogénico sobre la célula infectada, pudiendo clasificarse de acuerdo al genotipo como de alto y bajo riesgo. **Objetivo:** Identificar la prevalencia de genotipos oncogénicos del virus de papiloma humano a nivel genital en mujeres que acuden a una consulta ambulatoria del Estado Carabobo. **Diseño y nivel de investigación:** Estudio descriptivo, no experimental de tipo transversal. **Material y método:** Se estudiaron 51 pacientes en un año, elaborándose un instrumento de recolección de datos. Se realizó genotipificación de las lesiones cervicales de VPH usando la extracción de los ácidos nucleicos aplicando el método BOOM, con sílica magnética, en el equipo MiniMag®. Para la amplificación y detección molecular de los cinco tipos cancerígenos del VPH, 16, 18, 31, 33 y 45. Se aplicó la metodología NASBA (amplificación de ácidos nucleicos en tiempo real) en el NucliSENS EasyQ®. **Resultados:** Las pacientes estudiadas, se encontraban entre 18 y 53 años de edad. La totalidad de ellas presentaron cervicitis como diagnóstico macroscópico. La periodicidad de la evaluación ginecológica, fue irregular en el 31,4 % de los casos. La distribución según los resultados: genotipo 45 (5,9 %); genotipo 16 (2 %); genotipo 16 asociado al 18 (2 %); genotipo 33 (2 %). **Conclusiones:** El 11,9 % de las muestras procesadas resultaron positivas, estas se distribuyen de manera homogénea siendo el genotipo 45 el más frecuente, con un porcentaje bajo de infección mixta.

Palabras clave: VPH, oncogén, genotipo.

SUMMARY

Among the sexually transmitted diseases, Human Papilloma Virus (HPV) is the most prevalent worldwide. This infection may or may not have oncogenic effect on the infected cell, can be classified according to genotype as high and low risk. **Objective:** To identify the prevalence of genotypes oncogenes of human papillomavirus genital level in women attending an outpatient clinic of Carabobo State. **Design and Research:** Descriptive, Not Experimental Transversal type. **Material and Methods:** We studied 51 patients in one year, using a data collection instrument. Genotyping was performed HPV cervical lesions using the extraction of nucleic acids using the method BOOM, with silica magnetic MiniMag® on the computer. For amplification and detection of the five molecular carcinogenic HPV types, 16, 18, 31, 33 and 45. We use NASBA methodology (nucleic acid amplification in real time) in the NucliSENS EasyQ®. **Results:** The patients studied were between 18 and 53 years of age. All of them had cervicitis as macroscopic diagnosis. The periodic gynecological evaluation was irregular in 31.4 % of the cases. According to the results: genotype 45 (5.9 %), genotype 16 (2 %) associated with the genotype 16 18 (2 %), and genotype 33 (2 %) were found. **Conclusions:** 11.9 % of the processed samples were positive, these are distributed evenly 45 being the most prevalent genotype, with a low percentage of mixed infection.

Key words: HPV oncogene, genotype.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades de transmisión sexual, (ETS), son un conjunto de entidades clínicas infectocontagiosas agrupadas por tener en común

¹Adjunta del Servicio de Infectología de la Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera. ²Coordinadora del Posgrado de Infectología de la Universidad de Carabobo en la Ciudad

Hospitalaria Dr. Enrique Tejera ³Coordinadora del Laboratorio de Biología Molecular Clínica la Viña. Jefa del departamento de Pasantías de la Escuela de Bioanálisis Universidad de Carabobo.

la misma vía de transmisión (1). Siendo la de mayor frecuencia el virus del papiloma humano (VPH). Se han identificado más de 100 genotipos de VPH.

Este virus puede tener o no efecto oncogénico sobre la célula infectada, lo que permite clasificar de acuerdo al genotipo como de alto y bajo riesgo (2). Los tipos de alto riesgo son: VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68. En la actualidad los genotipos 16 y 18 se han asociado al cáncer uterino y a lesiones premalignas y malignas a nivel de genitales así como, en otras localizaciones tales como: boca, laringe, faringe, colon y ojo, fundamentalmente. Los de bajo riesgo son: genotipo 6, 11, 26, 40, 42, 53, 54, 61, 62, 64, 66, 67, 69, 70, 71, 72, 73, 81, 82, 83 y 84. Más frecuentemente asociados a lesiones benignas y premalignas de bajo grado son el tipo 6 y 11.

Las lesiones pueden clasificarse basados en el espesor de la invasión de las células escamosas en el cuello del útero en neoplasia intraepitelial cervical 1 (NIC I) que son consideradas de bajo grado de malignidad y de alto grado las lesiones NIC II y NIC III (3).

En 2000 Martín y col. (4) estudiaron la amplificación del proto-oncogén HER-2/neu asociada a la infección por VPH de bajo riesgo en citología exfoliativa cervical. Un 11,6 % presentaron eventos de amplificación génica. No se detectó amplificación génica de HER-2/neu en las muestras negativas para VPH.

Herrero y col. (5), encontraron que un 26,4 % de 7 234 mujeres participantes en su estudio tenían infecciones por VPH; un 18 % infectadas por un solo genotipo y un 8,2 % por al menos dos. El 24,4 % eran menores de 25 años. Los genotipos aislados fueron el 58, 18, 31, y el 16 fue aislado con mayor frecuencia.

En 2007 Liuzzi y col. (6) tipificaron VPH en carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello. El 60 % de los pacientes presentaron VPH genotipo 11, el 10 % genotipo 6 y el 30 % presentaron simultáneamente VPH genotipo 11 y 6.

Para 2010 el Centro para el control de la prevención de enfermedades del Atlanta reporta que cerca del 1 % de las personas adultas sexualmente activas tiene verrugas genitales en un momento dado. La Sociedad Americana de Cáncer calcula que para este mismo año, a 12 000 mujeres son diagnosticadas con cáncer de cuello uterino (7).

De acuerdo al *National Cervical Cancer Coalition* (NCCC), cerca de 14 000 estadounidenses se diagnostican con cáncer cervical cada año, y de estas 3 900 mujeres mueren por la enfermedad (8).

Las infecciones por virus de bajo riesgo oncogénico se asocian a condilomas acuminados más no al cáncer del tracto ano genital. Los virus de alto riesgo oncogénico provocan la inmortalización celular y el cáncer (9). El patrón genético nos explica porque en ciertas pacientes, inician alteraciones citohistológicas que se desarrollan en un tiempo variable pudiendo curar espontáneamente y en otras pacientes en muy corto tiempo se desarrolla un cáncer invasor (10-12).

En base a lo antes expuesto este estudio se planteó conocer la prevalencia de genotipos oncogénicos del VPH a nivel genital en mujeres de una consulta ambulatoria del Estado Carabobo, tomando en cuenta que para alcanzar dicho objetivo se evaluó a todas las pacientes para detectar las lesiones sugestivas de VPH a través de un examen ginecológico y luego se analizó la muestra por biología molecular. Siendo esto muy importante ya que ante cualquier lesión sospechosa en cuello uterino podemos realizar una detección precoz del VPH aislando su genotipo, permitiendo esto prevenir el desarrollo cáncer cervico-uterino.

MATERIALES Y MÉTODOS

La población estuvo dada por toda paciente que acudiera a la consulta ambulatoria de Gineco-Obstetricia durante un año, de estas se tomaban las mayores de edad con lesiones sugestivas de VPH a nivel genital. La investigación cumple con las características epidemiológicas de tipo "descriptivo, con un diseño no experimental de tipo transversal. Entre los criterios de exclusión adoptados, se citan: antecedentes de neoplasias intraepitelial cervical, cáncer de cualquier localización y tratamiento con interferón.

Se realizó la recolección de datos y la ficha de captación de información, mediante el interrogatorio de las pacientes seleccionadas, posteriormente se evaluó ginecológicamente (incluyendo colposcopia y test de Schiller).

La extracción de los ácidos nucleicos se realizó aplicando el método BOOM, con sílica magnética, en el equipo MiniMag®. Para la amplificación y detección molecular de los cinco tipos cancerígenos del VPH, 16, 18, 31, 33 y 45. Se aplicó la metodología NASBA (amplificación de ácidos nucleicos en tiempo real) en el NucliSENS EasyQ®.

Se tomaron muestras cervicales utilizando cepillo cervical, una vez tomada la muestra se colocó el mismo en un tubo estéril que contenía solución salina estéril. Se sometió la muestra a

un pretratamiento para luego agregarla en buffer de Lysis NucliSENS® que contiene tiocianato de guanidina y Triton X-100. Cualquier elemento celular o partícula viral presente en la muestra cervical se descompondrá liberando ácido nucleico. El buffer de Lysis NucliSENS® desactiva cualquier RNasa y DNasa presente en la muestra. Para aislar los ácidos nucleicos se añade sílica magnética al lisado de muestra cervical. Los ácidos nucleicos presentes en el buffer de Lysis NucliSENS® se unirán a las partículas de dióxido de sílica magnética debido a los altos niveles de salinidad, luego se lava varias veces y posteriormente se eluyen los ácidos nucleicos de la fase sólida. En el proceso de amplificación y detección se utilizan dos cebadores por RNA diana que son específicos para la secuencia de ARN diana de interés. Estos cebadores específicos determinan la especificidad de la reacción. El sistema NucliSENS EasyQ® contiene múltiples conjuntos de cebadores para permitir la detección de múltiples ARN dianas: VPH 16, 18, 31, 33, 45 y U1A.

Inicialmente, la amplificación produce un aumento exponencial del número de amplicones a medida que más copias de ARN, generadas de cada secuencia de ARN diana, entran en el proceso de amplificación. Al avanzar la reacción, el cebador disponible se reduce. Una vez agotado el cebador, la acumulación de transcripciones de ARN procede exclusivamente de la transcripción de ADN de doble cadena permitiendo un incremento lineal de amplicones. Esta es la fase de la reacción que se utiliza para la determinación de los productos de transcripción. La detección utiliza oligonucleótido de ADN que comprende una secuencia de nucleótidos específica capaz de reconocer una secuencia de ARN diana determinada acoplada a un grupo fluoróforo y otro reducible. En caso de no existir un ARN complementario, el marcador molecular formará una estructura interna de bucle produciendo el acercamiento de la parte reducible al fluoróforo. Este hecho, produce la reducción de la fluorescencia del marcador molecular. Al unirse a una secuencia "diana" complementaria se abre el marcador permitiendo que este pueda producir fluorescencia, "indicando" así la presencia de una secuencia diana.

Se utilizan seis marcadores moleculares diferentes, uno específico para cada uno de los amplicones de los cinco tipos de VPH [16, 18, 31, 33 y 45], y otro para los amplicones U1A. El uso de dos marcadores fluorescentes [6-FAM para los tipos VPH 16, 31 y 33, y 6-ROX para los tipos U1A y VPH 18 y 45] permite seguir simultáneamente la amplificación de cada ARN diana por reacción

de amplificación doble [VPH 16 y U1A, VPH 18, 31, 33 y 45]. El análisis cinético de las señales fluorescentes indica las tasas de transcripción tanto de U1A como de los cinco ARN VPH objetivo (13-16). Los datos se tabularon a través del programa Excel. Los resultados se analizaron estadísticamente mediante estadística analítica y descriptiva.

RESULTADOS

Se estudiaron 51 pacientes femeninas. La distribución por edad muestra una concentración de pacientes entre 25 y 34 años; por encima y por debajo de ese grupo de edad, la distribución es homogénea; con un promedio de 15,08 años y una desviación típica de 3,3 años lo que indica una dispersión moderada. En el análisis de la frecuencia se evidencia que la mayoría se concentra de manera significativa en el grupo de edad de 15 a 19 años (Prueba de bondad de ajuste de Chi cuadrado: Chi cuadrado = 50,4; $P < 0,01$).

La edad promedio de sexarquia fue de 15,08 años, con una desviación típica de 3,3 años lo que indica una dispersión moderada. El análisis de frecuencia muestra que la mayoría se concentra de manera significativa en el grupo de edades de 15 a 19 años (Prueba de bondad de ajuste de Chi cuadrado: Chi cuadrado = 50,4; $P < 0,01$). (Tabla 1).

Apenas 2 personas manifestaron tener hábito tabáquico. Ninguna consumía alcohol o drogas. (Figura 1).

La totalidad de las pacientes tuvo cervicitis como diagnóstico macroscópico y una sola de las pacientes consumió anticonceptivos orales. (Tabla 1).

En cuanto al estrato social (clasificación de Graffar), 5 pacientes (9,8 %), se encontraban en el estrato 1, 19 pacientes (37,3 %) en el estrato 2, 12 pacientes (23,5 %) en el estrato 3, 10 pacientes (19,6 %) en el estrato 4 y 5 pacientes (9,8 %) en el estrato 5. La mayoría de las pacientes se concentran de manera significativa en el estrato social 2. Prueba de bondad de ajuste de Chi cuadrado: Chi cuadrado = 13,22; $P < 0,01$). (Tabla 1).

En cuanto a la ocupación 26 pacientes (51 %), son amas de casa, con una frecuencia relativamente alta. Comerciantes 8 pacientes (15,7 %) y estudiantes 7 pacientes (13,7 %); el resto se distribuye en una variedad de ocupaciones, apenas hay una en cada categoría. (Tabla 1).

También se evaluó la periodicidad de la evaluación ginecológica, 5 pacientes (9,8 %)

PREVALENCIA DE GENOTIPOS ONCOGÉNICOS

Tabla 1
Cuadro multifactorial

Variable	Frecuencia	Porcentaje
Edad en años		
< 25	14	27,5
25 a 34	23	45,1
35 y mas	14	27,5
Sexarquia en años		
< 10	2	3,9
10 a 14	14	27,5
15 a 19	33	64,7
20 a 22	2	3,9
Diagnóstico macroscópico		
Cervicitis	51	100,0
Medicamento		
Aco	1	2,0
Ninguno	50	98,0
Ocupación		
Ama de casa	26	51,0
Comerciante	8	15,7
Estudiante	7	13,7
Otras	10	19,6
Graffar		
1	5	9,8
2	19	37,3
3	12	23,5
4	10	19,6
5	5	9,8
Periodicidad de la evaluación ginecológica		
< 1 año	5	9,8
1 a 2 años	19	37,2
3 años	3	5,9
Irregular	16	31,4
Nunca	7	13,7
No responde	1	1,9

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

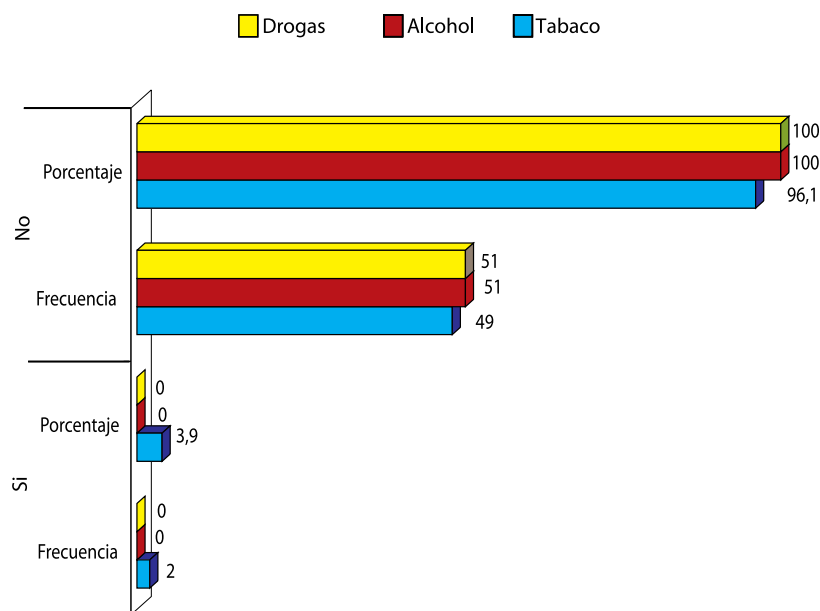


Figura 1 Pacientes estudiadas distribuidas según consumo de tabaco, alcohol y drogas.

menos de 1 año, 19 pacientes (37,2 %) entre 1 a 2 años, 3 pacientes (5,9 %) más de tres años, irregularmente 16 pacientes (31,4 %) y nunca 7 pacientes (13,7 %). (Tabla 1)

Todas las pacientes tuvieron cervicitis como diagnóstico macroscópico. Casi ninguna tomó medicamentos. La mitad de las pacientes son amas de casa. La mayoría se concentran de manera significativa en el estrato 2 (Prueba de bondad de ajuste de Chi cuadrado: Chi cuadrado = 13, 22; $P < 0,01$).

La distribución según resultados de los genotipos oncogénicos de VPH fue genotipo 45, 3 pacientes (5,9 %); genotipo 16, 1 paciente (2 %); genotipo 16 más 18, 1 paciente (2 %) y genotipo 33, 1 pacientes (2 %). La gran mayoría de los resultados son negativos 38 pacientes (74,5 %) con un porcentaje relativamente más alto, al compararlos con los resultados positivos 6 pacientes (11,8 %), y con las muestras que no pudieron ser procesadas por ser insuficientes 7 pacientes (13,7 %). Las muestras positivas para genotipos oncogénicos de VPH se distribuyeron de manera homogénea, siendo el más frecuente el genotipo 45. (Figura 2).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

En el mundo se estima una prevalencia de infección por VPH en mujeres que varía del 2 % al 44 % (17) existiendo grandes diferencias geográficas y sociales. En algunos países latinoamericanos es la primera causa de muerte por cáncer en la mujer (18). Hasta un 70 % de las mujeres sexualmente activas sufren una infección por VPH a lo largo de su vida (19,20).

En esta investigación se evidenció que la edad de infección por VPH fue de 30 años, contrastando con el estudio de Herrero y col. (5) donde se presentó en poblaciones más jóvenes.

Tampoco hubo coincidencia en cuanto a los genotipos de VPH ya que se presentó solo en el 11,9 % al compararlo con estudios de Herrero y col. (5), Liuzzi y col. (6), Graterol y col. (21) y Nicita y col. (22), donde demostraron un porcentaje mayor de infección por VPH. Solo se encontró que el 2 % se infectaron con dos tipos de VPH, contrastando con el estudio de Liuzzi y col. (6). Esto se puede a que en este estudio solo se busco los genotipos oncogénicos, sin detectar los otros genotipos que pudieran estar presentes

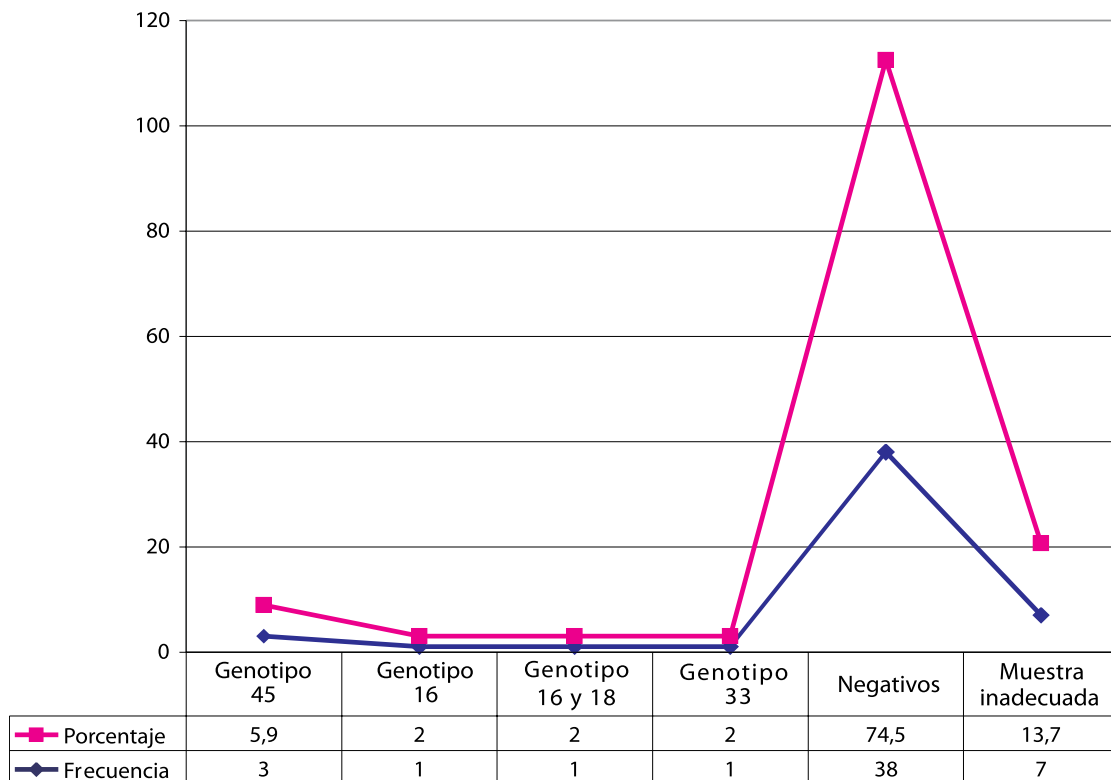


Figura 2. Distribución de los genotipos oncogénicos en las pacientes estudiadas.

y así aumentar la casuística.

La edad de la sexarquia 15 años, coincidiendo con el estudio de Suárez y col. (23). Demostrándose que la edad de la primera relación sexual, cada vez es más precoz, aumentan así el riesgo de ETS.

Se evidenció que el 100 % de las pacientes presentaron al momento de la evaluación cervicitis, coincidiendo con Li C-Z (24), en que este signo está presente muy frecuentemente en esta patología.

Resultados parecidos en cuanto al estrato social encontró el estudio realizado por Bernard (25), demostrando la relación entre un bajo nivel educativo y de pobreza con tasas más elevadas de incidencia del cáncer de cuello uterino y de vagina asociados al VPH.

En conclusión la mayoría de la población estudiada se encontraba entre 25- 34 años. El 11,9 % de las muestras procesadas resultaron positivas, estas se distribuyen de manera homogénea siendo el genotipo 45 el más frecuente, con un porcentaje bajo de infección mixta. Un número de las muestras analizadas resultaron negativas para genotipos oncogénicos del VPH. La edad promedio de sexarquia es de 15,08 años. Todas las pacientes presentaron cervicitis como diagnóstico macroscópico. La mayoría de las pacientes se concentran de manera significativa en el estrato social 2.

RECOMENDACIONES

1. Promover el uso de preservativos para prevenir las enfermedades de transmisión sexual.
2. Realizar Campañas de Educación sexual.
3. Vacunación contra VPH a toda mujer entre 9 y 26 años de edad.
4. Realizar evaluaciones ginecológicas anuales a las mujeres sexualmente activas.
5. Realizar evaluaciones ginecológicas cada 6 meses a las mujeres con antecedentes de ETS, incluyendo pruebas para la detección y genotipificación de VPH en todas aquellas en las que se observen lesiones presuntivas a nivel genital.
6. Evaluación urológica de la pareja sexual de la paciente con VPH.

REFERENCIAS

1. Riethumeler D, Seilles E. Immune response of the female genital tract mucosa and mechanisms of papillomavirus counteractions. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2000;29:729-740.
2. Lowy DR, Schiller JT. Prophylactic human papillomavirus vaccines. *J Clin Invest.* 2006;116:1167-1173.
3. Baseman JG, Koutsky LA. Epidemiología de la infecciones con papilomavirus humano. *J Clin Virol.* 2000;32:16-24.
4. Martín CA, Mourón SA, Güerci A, et al. Amplificación del proto-oncogén HER-2/neu asociada a la infección por VPH de bajo riesgo en citología exfoliativa cervical. *Rev Mex Patol Clín.* 2000;47:26-31.
5. Herrero, et al. Journal of Infectious Diseases. Epidemiologic Profile of Type-Specific Human Papillomavirus Infection and Cervical Neoplasia in Guanacaste, Costa Rica. *J Infect Dis.* 2005:191.
6. Liuzzi J, Estanga N, Castillo L, et al. Tipificación del virus del papiloma humano en carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello. *Rev Venez Oncol.* 2007;19.
7. Virus del papiloma humano genital (VPH). Centro para control y prevención de enfermedades. [en línea]. 4 de septiembre de 2010. [Citado 15 de septiembre del 2010]. URL disponible en: <http://www.cdc.gov/std/spanish/STDFact-HPV-s.htm>
8. Información para las mujeres jóvenes sobre la vacuna del VPH. Centro para control y prevención de enfermedades. [en línea]. 26 de junio del 2008. [Citado el 15 de septiembre del 2010] URL disponible en: <http://www.cdc.gov/hpv/stdfact-hpv-vaccine.htm>.
9. Tenti P, Vesentini N, Rondo Spauldo M, Zappatore R, et al. Related Articles p53 codon 72 polymorphism does not affect the risk of cervical cancer in patients from northern Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2000;9:435-438.
10. Edelman N, Fox A, Alderman E, Neal W, et al. Cervical Papanicolaou smear abnormalities and *Chlamydia trachomatis* in sexually active adolescent females. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2000;13:65-69.
11. Matsumoto Y, Ishiko O, Deguchi M, Ueda K, Ogita S, Haba T, et al. Related p53 codon 72 polymorphism and risk of intra-epithelial and invasive cervical neoplasia in Greek women. *Eur J Cancer Prev.* 2000;9:113-118.
12. Hakama M, Luostatinen T, Hallmans G, Jellum E, Koskeña P, Lehtinen M, et al. Joint effect of HPV 16 with *Chlamydia trachomatis* and smoking on risk of cervical cancer: Antagonism or misclassification (Nordic countries) *Cancer Causes Control.* 2000;11:783-790.
13. Pillai MR, Hariharan R, Babu JM, Lakshmi S, Chiplunkar SV, Patkar M, et al. Molecular variants of HPV-16 associated with cervical cancer in Indian population. *Int J Cancer.* 2009;125:91-103.
14. Tyagi S, Bratu DP, Kramer FR. Multicolor molecular beacons for allele discrimination. *Nature Biotechnol.* 1998;16:49-53.
15. Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999;189:12-19.
16. Tyagi S, Kramer FR. Molecular beacons: Probes that fluoresce upon hybridization. *Nature Biotechnol.* 1996;14:303-308.
17. Bosch FX, de Sanjosé S. Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer-burden and assessment of causality. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003;31:3-13.
18. Muñoz N, Bosch FX, Castellsagué X, Díaz M, de San Jose S, Hammouda D, et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer.* 2004;111:278-285.
19. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide.

- J Pathol. 1999;189:12-19.
20. Baker TS, Newcomb WW, Olson NH, Cowser LM, Olson C, Brown JC. Structures of bovine and human papillomaviruses. Analysis by cryoelectron microscopy and three-dimensional image reconstruction. *Biophys J*. 1991;60:1445-1456.
 21. Ivis J, Graterol Sa, Finolb HJ, Correntic M. Virus del papiloma humano en lesiones intraepiteliales escamosas (LIE) de cuello uterino. Tipificación y ultraestructura. *Rev Soc Ven Microbiol*. 2006;26.
 22. Nicita G, Reigosa A, Torres J, Vázquez C, Fernández Y, Álvarez M, Núñez N, Magris M. Infección por virus del papiloma humano (VPH) en una población indígena del Amazonas venezolano. *Salus*. 2010;14:53.
 23. Suarez CM, Mijares A, Castillo L, et al. Tipificación del VPH en cáncer de cuello uterino en la población venezolana. *Rev Venez Oncol*. 2006;18:221-225.
 24. Li CZ, Wang ZB, Yang X, Tang Y, Wang D, Huang Y, et al. Feasibility of focused ultrasound therapy for recurrent cervicitis with high-risk human papillomavirus infection. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;34:590-594.
 25. Benard VB, Johnson CJ, Thompson TD, Roland KB, Lai SM, Cokkinides V, et al. Examining the association between socioeconomic status and potential human papillomavirus-associated cancers. *Cancer*. 2008;113:2910-2918.

Prevención de la transmisión vertical del virus de inmunodeficiencia humana. Centro Regional de Inmunología. Edo. Lara. 1991 - 2010

Elida Dapena, Mayli Carnevale, María Santana, José Galicia, Miriam J Maitin, Antonio González

Trabajo ganador del Premio "Daniela Chappard". X Congreso Nacional y XIV Jornadas Centro-Occidentales de Infectología. Barquisimeto, octubre 2012

RESUMEN

Con la finalidad de caracterizar la prevención de la transmisión vertical del virus de inmunodeficiencia humana en pacientes pediátricos entre 0 y 15 años de edad atendidos en Pronasida Lara durante el período 1991-2010, se realizó un estudio descriptivo transversal, revisando datos de 261 historias clínicas de niños y sus madres. Los niños se clasificaron según condición serológica y se conformaron grupos según cumplimiento completo, cumplimiento incompleto y no cumplimiento del protocolo de prevención de transmisión vertical del virus de inmunodeficiencia humana, contemplado en las pautas del MPPPS de Venezuela. Se encontró 51,7 % varones y 48,3 % hembras de los cuales están infectados 55 (21,1 %) y 169 negativos (64,8 %). Esperando la realización del PCR hay 16 niños (6,1 %). Para comparar la condición serológica con cumplimiento del protocolo de prevención se excluyeron los niños en observación, fallecidos, y los que no permanecieron en control por consulta, analizando los 224 restantes de los cuales, el 100 % (113 niños) hijos de madres que cumplieron protocolo completo resultaron negativos para virus de inmunodeficiencia humana, mientras que el 61,6 % de los que no recibieron ninguna fase del protocolo de prevención resultaron positivos; 2 niños que solo recibieron la última fase del protocolo se infectaron. Los resultados obtenidos proporcionan evidencia de la efectividad del protocolo de prevención de la transmisión vertical del virus de inmunodeficiencia humana, y la necesidad de hacer estudios donde se consideren variables como carga viral y recuento linfocitario materno así como variables de control en el recién nacido.

Palabras clave: Prevención. Virus de inmunodeficiencia humana. Niños.

SUMMARY

In order to characterize the prevention of vertical transmission of human immunodeficiency virus in pediatric patients between 0 and 15 years old treated in PRONASIDA Lara during the period 1991-2010, we conducted a descriptive study, reviewing data of 261 case histories of children and their mothers. Children were classified according to human immunodeficiency virus status and compliance groups were formed by complete and incomplete implementation of protocol for the prevention of vertical human immunodeficiency virus transmission, as defined in guidelines MPPPS of Venezuela. We found 51.7 % males and 48.3 % females of which are infected 55 (21.1 %) and 169 negative (64.8 %). Awaiting the completion of PCR, there are 16 children (6.1 %). To compare the serological status of the prevention protocol compliance were excluded children under observation, deceased, and those who remained in control consultation, analyzing the remaining 224 of which 100 % (113 children) born to mothers who met full protocol were negative for human immunodeficiency virus, while 61.6 % of those not receiving any stage of the prevention protocol were positive, 2 children who received only the last phase of the protocol were infected. The results provide evidence for the effectiveness of the protocol for the prevention of vertical transmission of human immunodeficiency virus and the need for studies that consider variables such as lymphocyte count, viral load and maternal well as control variables in the Newborn.

Key words: Prevention. Human immunodeficiency virus. Children.

INTRODUCCIÓN

Apesar de los avances terapéuticos la pandemia del SIDA, se presenta como uno de los problemas de salud pública a nivel mundial. La Organización Mundial de la Salud estimaba para el año 2009 un aproximado de 33,3 millones de personas

contagiadas con VIH en el mundo, de estas, las mujeres representan alrededor de un 52 %. El número de niños que viven con VIH se ha incrementado a 2,5 millones (1). El incremento en el número de casos en la población femenina en edad fértil es de vital importancia por el impacto que la infección tiene en la edad pediátrica, ya que la transmisión de la infección por vía vertical (madre a hijo) en la actualidad representa el principal mecanismo de contagio en esta población.

En Venezuela los casos de SIDA pediátrico han ido en aumento, desde 1986 hasta la fecha, se han reportado 963 casos de VIH en niños, recibiendo tratamiento a través del Programa Nacional de SIDA (PRONASIDA) (2). El Estado Lara no escapa a esta situación, según PRONASIDA hasta octubre 2011, se han contabilizado 2 784 casos desde el inicio del programa en 1991 de los cuales, 811 casos corresponden a mujeres y 261 casos corresponden a niños expuestos perinatalmente al VIH (3).

La falta de prevención de la transmisión vertical (TV) incrementa el número de niños que nacen con infección por VIH, siendo causa importante de morbi-mortalidad especialmente en los países en desarrollo (4).

En ausencia de intervenciones, el riesgo de transmisión del VIH de madre a hijo es de aproximadamente 15 % a 30 % en países de Europa y América, y de hasta 50 % en los países africanos (4,5). Sin embargo, dicho riesgo puede reducirse a menos de 2 % con intervenciones efectivas como la administración de profilaxis antirretroviral durante el embarazo y parto, cesárea electiva y tratamiento con zidovudina oral al neonato después del nacimiento, junto con la alimentación sustitutiva. Se ha demostrado además que el uso de la terapia antirretroviral de alta efectividad (TARVAE) durante el embarazo disminuye la transmisión del virus del VIH de la madre seropositiva al feto (4-14).

Quian y col. (7) concluyeron que la transmisión del VIH disminuye considerablemente con el uso de combinación de antirretrovirales, cesárea programada y la ausencia de amamantamiento. Asimismo, López (6) concluyó que los recién nacidos de mujeres identificadas como positivas al momento del parto y que no habían recibido terapia antirretroviral tenían 8,2 veces más probabilidades de infectarse, mientras que cuando se utilizó triterapia el porcentaje de infección bajó a 1,3 %.

En Venezuela, Suárez y Naranjo (15) destacó la importancia del diagnóstico precoz de la infección por VIH en la embarazada a través del método de ELISA y la aplicación del protocolo ACTG076 como alternativa para la prevención de la TV del

VIH (15). Por otra parte, Carvajal y col. (2008) evaluaron la transmisión vertical del VIH en el Hospital Universitario de Caracas concluyendo que la profilaxis antirretroviral fue efectiva para prevenir la TV del VIH (16).

En el Estado Lara, Quiróz (17) evaluó la frecuencia de transmisión vertical del VIH en 16 hijos de madres infectadas con el virus, a las cuales se les cumplió el protocolo de prevención, obteniendo que la transmisión vertical fue de 0 %.

Por lo anteriormente expuesto, así como el incremento en el número de casos en mujeres VIH positivas en edad fértil en la región, el objetivo de esta investigación fue evaluar el comportamiento de la transmisión vertical del VIH en el Estado Lara durante el período 1991-2010, determinando características epidemiológicas de la población, cumplimiento del protocolo de prevención en las embarazadas VIH positivas y frecuencia de seroconversión en niños expuestos perinatalmente al VIH según el cumplimiento del protocolo.

MÉTODO

Se realizó un estudio descriptivo transversal, donde se revisaron las historias clínicas de niños con exposición perinatal al VIH en control por la consulta pediátrica del Centro Regional de Inmunología del Estado Lara, desde el inicio del programa en 1991 hasta diciembre 2010. Se tomó en cuenta la edad, género y procedencia. El estado actual del diagnóstico fue considerado como: 1. Negativo: al menos un PCR-DNA negativo en niño mayor de 2 meses y un ELISA negativo luego de los 18 meses de edad. También se consideró negativo aquel niño que no se le realizó PCR-DNA pero que tuvo dos ELISA negativos, entre los 12 y 24 meses de edad, el último por encima de los 18 meses; 2. Se consideraron infectados: un PCR-DNA positivo en un niño mayor de 6 meses, o un ELISA positivo en un niño mayor de 15 meses, y que se encuentre actualmente en control y tratamiento por la consulta; 3. Fallecidos: niños controlados en la consulta de VIH que fallecieron.

Con relación al cumplimiento del protocolo de prevención de transmisión materno infantil del VIH, se consideró como: 1. Cumplimiento completo: si la madre cumplió las tres fases del protocolo (triple terapia antirretroviral durante el embarazo, uso de zidovudina EV durante el parto o cesárea, tratamiento antirretroviral con zidovudina al neonato durante las primeras 6 semanas de vida y por último, no haber recibido lactancia materna); 2. Cumplimiento incompleto: si falló en algunas de las fases del protocolo y 3. No cumplimiento:

cuando no cumplió ninguna fase del protocolo de prevención de la TV. De la misma manera se registró la frecuencia de seroconversión.

Los datos fueron recogidos en una ficha diseñada para tal fin, posteriormente registrados en una sabana de datos y procesados por el programa SPSS versión 15.0, utilizando frecuencias y porcentajes, como medidas de resumen. Los resultados se muestran en tablas y gráficos.

RESULTADOS

Se revisaron las historias clínicas de 261 pacientes expuestos perinatalmente al virus del VIH controlados en la consulta pediátrica del Centro de Inmunología Regional del Estado Lara desde 1991 a diciembre del 2010.

De los niños estudiados el mayor porcentaje 26,4 % correspondió al rango de 0-12 meses de edad (n=69). En relación al sexo, 51,7 % (n=136) eran masculinos y 48,3 % (n=126) femeninos. No hubo diferencias significativas (Tabla 1).

De los pacientes estudiados 62,1 % (n=162) provenían del municipio Iribarren, 13 % (n=34)

Tabla 1
Pacientes menores de 15 años según edad y sexo.
Pronasida Lara 1991-2010

Edad	Sexo				Total	
	Masculino Nº	%	Femenino Nº	%	Nº	%
0-12m	37	53,6	32	46,4	69	100,0
13-24m	16	57,1	12	42,9	28	100,0
25-36m	12	57,1	9	42,9	21	100,0
37-48m	19	70,4	8	29,6	27	100,0
49-60m	3	50,0	3	50,0	6	100,0
5-7a	17	41,5	24	58,5	41	100,0
8-10a	9	33,3	18	66,7	27	100,0
10-15 a	22	52,4	20	47,6	42	100,0
Total	136	(51,7)	126	(48,3)	261	(100,0)

Z²= 9,836 P=0,198

del municipio Palavecino; 14,2 % (n=37) se distribuyeron en otros municipios del Estado Lara y el 10,7 % restante (n=28), de la muestra provenían de otros estados.

De la muestra estudiada 64,8 % (n=169), resultó negativo para VIH, solo 21 % (n=55) resultó positivo. En el resto de la muestra 14,1 % (n=37) no fue definido el diagnóstico (en 16 de los casos está pendiente realizar el PCR-DNA, 17 de los pacientes abandonaron sus controles en la consulta y 4 fallecieron antes de conocerse su diagnóstico).

Cuando se compararon los pacientes con status serológico positivo para el VIH, se aprecia que predominó en el rango entre 11-15 años de edad con 52,7 % (n=29).

De los hijos de madres seropositivas para VIH, que cumplieron el protocolo completo de prevención de la transmisión vertical, el 100 % (n=113) resultó negativo para infección VIH; mientras que el 61,6 % (n=23) de los niños cuyas madres no recibieron ninguna fase del protocolo de prevención resultaron positivos para VIH; solo 8 % (n= 2) de los niños que recibieron protocolo incompleto se infectaron.

Al relacionar la modalidad de parto y el estatus serológico de la muestra estudiada se observa que 61,1 % (n=77) de los niños que nacieron por parto vaginal tuvo diagnóstico positivo para VIH, mientras que 95,0 % (n=141) de los que nacieron por la modalidad de cesárea tuvo diagnóstico negativo para VIH.

Tabla 2
Diagnóstico de VIH en pacientes menores
de 15 años de edad.
Pronasida Lara. 1991-2010

Diagnóstico de VIH	Número	Porcentaje
Negativo	169	64,8
Positivo	55	21,1
Pendiente	16	6,1
Fallecido	4	1,5
Perdido	17	6,5
Total	261	100,0

Tabla 3
Pacientes menores de 15 años diagnóstico de VIH
según edad.
Pronasida Lara. 1991-2010

Edad	Diagnóstico de VIH				Total	
	Negativo		Positivo		No.	%
	No.	%	No.	%	No.	%
0-12m	52	92,9	4	7,1	56	100,0
13-24m	23	92,0	2	8,0	25	100,0
25-36m	19	95,0	1	5,0	20	100,0
37-48m	17	77,3	5	22,7	22	100,0
49-60m	6	100,0	0	0,0	6	100,0
5-7a	27	75,0	9	25,0	36	100,0
8-10a	17	77,3	5	22,7	22	100,0
10-15a	8	21,6	29	78,4	37	100,0
Total	169	(75,4)	55	(24,6)	224	(100,0)

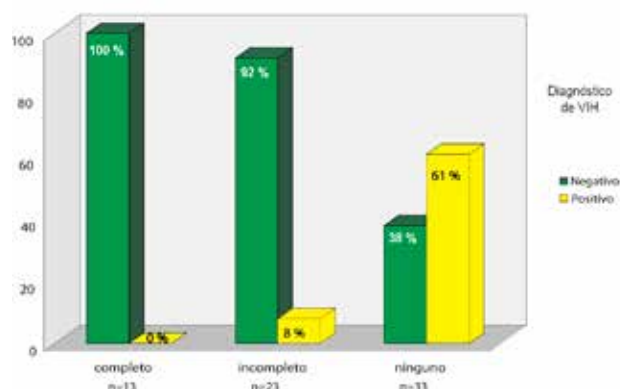


Figura 1. Diagnóstico de VIH en pacientes menores de 15 años según cumplimiento de esquema de prevención. Pronasida Lara 1991-2010.

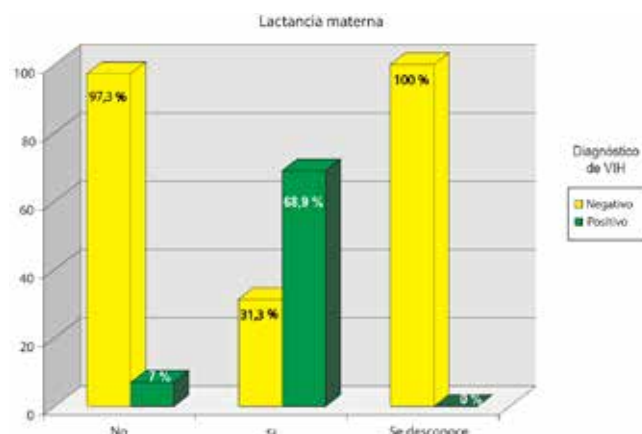


Figura 2. Diagnóstico de VIH en pacientes menores de 15 años según alimentación o no con lactancia materna. Pronasida Lara 1991-2010.

Tabla 4

Diagnóstico de VIH en pacientes menores de 15 años según modalidad de parto Pronasida Lara 1996-2010

Tipo de parto	Diagnóstico VIH				Total	
	Negativo		Positivo		Número	%
	Número	%	Número	%	Número	%
Parto normal	30	38,9	47	61,1	77	100,0
Cesárea	134	95,0	7	5,0	141	100,0
Desconocido	5	82,4	1	16,6	6	100,0
Total	169	(75,4)	55	(24,6)	224	(100,0)

De los pacientes que no recibieron lactancia materna 97,3 % (n=142), fueron negativos para el VIH, mientras que aquellos que si fueron amamantados, el 68,9 % (n= 51) resultaron positivos.

DISCUSIÓN

Existen varias estrategias para la prevención eficaz de la transmisión materno infantil del VIH, las cuales incluyen: la administración de antirretrovirales para disminuir la posibilidad de contraer la infección durante el embarazo y el parto, el tratamiento, atención y apoyo adecuados a la madre VIH positiva y, la profilaxis con antirretrovirales al neonato expuesto, así como garantizar la sustitución de la lactancia materna (4,5).

Al evaluar, solo la administración de antirretrovirales para la profilaxis en mujeres embarazadas VIH positivas, ONUSIDA estima que en los últimos 12 años, se han evitado 200 000 nuevas infecciones acumulativas para el VIH. Esto representa solo una fracción de infecciones

neonatales globales que se evitarían mediante la implementación de intervenciones de prevención (1).

En la presente investigación, del total de mujeres infectadas con VIH, 75 % conocieron su status de infección positivo al realizarse una prueba de ELISA solicitada de rutina durante el control del embarazo; a otras pacientes, les fue practicado el ELISA al momento del parto o en el puerperio inmediato antes de egresar del hospital y, en algunos casos el diagnóstico se realizó al ingresar el niño al hospital por patologías asociadas al VIH.

Con respecto a la población expuesta perinatalmente al virus VIH no hubo diferencias significativas en relación al sexo de los pacientes. El mayor porcentaje de pacientes se encontró en el grupo de edad de 0-12 meses, lo que significa que la mayoría de los niños iniciaron su control en el período neonatal, por tener el diagnóstico prenatal de VIH la madre, siendo referidos del servicio de Obstetricia del Hospital Central AMP al egreso del hospital. Otro porcentaje de ellos, fue diagnosticado tardíamente, la mayoría a través de una pesquisa preoperatoria, y posteriormente corroborada la transmisión vertical al confirmar infección materna a través de ELISA y Western Blot.

De los 224 niños estudiados, en aquellas madres que cumplieron el protocolo completo de prevención de TV del VIH, el 100 % de los expuestos perinatalmente fueron negativos. Estos resultados coinciden con los trabajos reportados en la literatura (7,17,18), y son inferiores a los reportados por López (6), cuyos porcentaje de transmisión vertical luego de la intervención fue 1,3 %. En las madres que cumplieron el

protocolo incompleto, el 92 % de los expuestos perinatalmente fueron negativos y, solo se infectaron 2, uno cuya madre cumplió las fases 2 y 3 del protocolo y, el otro paciente, solo la tercera fase. En aquellos expuestos cuyas madres no cumplieron ninguna fase del protocolo el 100 % se infectó, y están actualmente en control y tratamiento por el programa. Estos resultados concuerdan con la literatura internacional en la cual se evidencia que en ausencia de intervención el riesgo de contraer la infección es hasta de un 33 % (19-25).

Asimismo, un estudio reciente presentado en CROI 2011, (Trials Network 040), demostró que dar dos o tres drogas al recién nacido en vez de dar solo AZT por 6 semanas disminuía el riesgo de transmisión hasta un 50 % (26).

Con relación a la forma de parto, cuando se practicó cesárea electiva, contemplada en las pautas de tratamiento antirretroviral para Venezuela 2010-2012 (27), de los 169 expuestos que resultaron negativos, al 79,3 % de sus madres se le realizó cesárea electiva y el 17,8 % nacieron por parto vaginal; mientras que los pacientes que resultaron positivos para VIH el 85,5 % fueron obtenidos por parto vaginal. Los resultados obtenidos demuestran que la realización de cesárea electiva contribuye a la disminución de la transmisión vertical del VIH (28); esto coincide con los resultados de un meta análisis, donde se evidenció que la transmisión vertical disminuyó en un 50 % (Lancet 1999) (29), asimismo, en un estudio multi-céntrico aleatorizado de 350 parejas madre VIH+ - hijo, la tasa de transmisión vertical realizando cesárea fue de 1,8 % mientras que con parto vaginal fue 10,5 %.

Está demostrada la transmisión del virus del VIH a través de la lactancia materna hasta en un 29 %; debiendo ser reemplazada, siempre y cuando se garantice la lactancia artificial, lo cual también está contemplado en el programa de prevención de la transmisión vertical en Venezuela (27). En este estudio, al 97,3 % de los niños expuestos que resultaron negativos les fue omitida la lactancia materna y, el 68,9 % de los pacientes expuestos que resultaron positivos recibieron lactancia materna. Estos resultados coinciden con los obtenidos por Coutoudis y col. (2004) (30), quienes analizaron el momento de la transmisión del VIH en 4 085 niños, estableciéndose que en el 42 %, de ellos la transmisión había sido posnatal con un riesgo acumulativo a los 18 meses de un 9,3 % atribuible exclusivamente a la lactancia materna.

Recientemente fueron presentados los resultados preliminares del estudio HPTN 046 en

fase III (CROI 2011) (31), el cual sugiere que para países con limitaciones para sustituir la lactancia materna por sucedáneos y, donde dar lactancia materna contribuye a disminuir el riesgo de infección por otras enfermedades, la transmisión del VIH a través de la leche materna puede ser reducida dando una dosis diaria de antirretrovirales al niño mientras está amamantándose. Igualmente este estudio demostró que la transmisión del virus a través de la leche materna era mayor en los niños cuyas madres no habían recibido terapia antirretroviral durante la gestación, por cuanto la leche materna contendría mayor carga viral, lo que aumenta la transmisibilidad.

CONCLUSIONES

Podemos concluir que conociendo que el 97 % de casos de VIH pediátricos, se deben a transmisión vertical y, que la aplicación de las medidas de prevención ya conocidas son altamente efectivas, el mayor esfuerzo debe ir dirigido a conocer el status serológico de la mujer embarazada, realizando los controles serológicos de ser posible en el primer, segundo y tercer trimestre del embarazo, con una prueba de ELISA para VIH confiable, y de resultar positiva, iniciar protocolo de prevención lo más pronto posible según pautas y momento del embarazo, aún sin confirmar con Western Blot, a fin de evitar la transmisión vertical del virus en ese niño.

REFERENCIAS

1. ONUSIDA. Programa conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA. [Internet] Global Report. UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2010. [citado 28 julio 2011]. Disponible en: http://www.unaids.org/globalreport/Global_report_es.h.
2. PRONASIDA. Estadísticas del Programa Nacional VIH/SIDA. Caracas. 2010.
3. Gil M. Estadísticas de PRONASIDA Lara. Comunicación personal. Octubre 2011.
4. Programa conjunto de las Naciones Unidas sobre VIH/SIDA (ONUSIDA) Organización Mundial de la Salud (OMS) La Epidemia de Sida. Situación en Diciembre 2009 [Documento en línea] Diciembre 2009 [Consultado en octubre 2010 Disponible en: <http://www.unaids.org>
5. Gatell J, Clotet B, Podzamczar D, Miró J, Malloas J. Guía Práctica del SIDA Clínica, diagnóstico y tratamiento. Editorial Masson. 7ª edición. 2002:489-510.
6. López A. Como comunicación <http://www.tesisenred.net/Tdx-0629107-145410> Universidad Autónoma de Barcelona. 2006.
7. Quian J, Gutierrez S, Picon T, Visconti A, González A, Nun M. HIV mother-to-child transmission according to prophylactic chemotherapy, delivery practice and breastfeeding. Rev Med Uruguay. 2002;18:265-269.
8. Carvajal A, Morillo M, López Mora J, Garrido E, Aché

- A, Ferreira A, et al. Profilaxis antirretroviral en 80 embarazadas infectadas con el virus de inmunodeficiencia humana. *Bol Soc Infect.* 2008;18-29.
9. Read Js, Newell M. Efficacy and safety of cesarean delivery for prevention of mother to child transmission of HIV 19-10-2005 Cochrane Database of systematic reviews 2005 Issue 4 art. N0CD005479, DOI:10.1002/146.51858.CD005479.
 10. American Academy of Pediatrics, Committee of Pediatric AIDS. Human milk, breastfeeding, and transmission of human immunodeficiency virus in the United States. *Pediatrics.* 1995;96:977-979.
 11. Dunn DT, Newell ML, Ades AE, et al. Risk of human immunodeficiency virus type 1 transmission through breastfeeding. *Lancet.* 1992;340:585-588.
 12. Bertolli J, SiLouis ME, Simonds RJ. Estimating the timing of mother to child transmission of human immunodeficiency virus in a breastfeeding population in Kinshasa, Zaire. *J AIDS.* 1996;174:722-726.
 13. Nduaty R, John G, Mbori-Ngacha D, Richardson B, et al. Effects of breast feeding and formula feeding of transmission of HIV. A randomized clinical trial. *JAMA.* 2000;283(9):116-17-74.
 14. Soriano V, Gutierrez M, Bravo R, Gonzalez-Lahoz J. Diagnóstico serológico de la infección VIH. *Rev Clin Esp.* 1994;194:558-567.
 15. Suarez J, Naranjo L. Transmisión Vertical del VIH. Disponible en: caibco.ucv.ve/caibco/vitae/VitaeOnce/Foro/HIVVertical. Consultado Diciembre 2010.
 16. Carvajal A, Garrido E, Troncone A, Benitez H, Martin A. Oportunidades perdidas de la Transmisión Vertical del VIH. Hospital Universitario de Caracas, UCV. VII Congreso Venezolano de Infectología Belisario Gallegos. XIV Jornadas Guayanesas de Infectología. Ciudad Bolívar. 2006.
 17. Quiroz F. Frecuencia de transmisión vertical del HIV en hijos de pacientes seropositivas tratadas con antirretrovirales. Tesis de Grado Consulta prenatal de alto riesgo del HCUAMP. Decanato Ciencias de la Salud. UCLA. Mecanografiado. Barquisimeto (Venezuela). 2007.
 18. Villalobos N. Características de la transmisión perinatal del VIH en la Región Zuliana. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2002;62(3):175-187.
 19. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with Zidovudine treatment: Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N. Engl J Med.* 1994;331(18):1173-80.
 20. Shafer N, Chiachowong R, Mock PA, et al. Short course Zidovudine for Perinatal HIV transmission in Bangkok Thailand: A randomized controlled trial. *Lancet.* 1999;353(9155):773-780.
 21. Guay L Z, Musoke P, Fleming T, et al. Intrapartum and neonatal single dose Nevirapine compared with Zidovudine for prevention of mother to child transmission of HIV in Kampala Uganda HIVNET 012 randomised trial. *Lancet.* 1999;354(9181):795-802.
 22. Pérez G, Ortiz J. Estrategias globales para la prevención y tratamiento de la transmisión del VIH/SIDA Resultado de las intervenciones. Instituto Nacional de Perinatología. Isidro Espinosa de los Reyes. México 2007.
 23. Conference on global strategies for the prevention of HIV transmission from the mother to infant. Washington DC 1997.
 24. Panel of treatment of HIV- Infected Pregnant Woman and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV infected woman for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States. Sep. 14, 2011; pp1-207 available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/perinatalISL.PDT> accessed 14-9-2011.
 25. De Vincenzi I. Triple antiretroviral compared with Zidovudine and single dose Nevirapine prophylaxis during pregnancy and breast feeding for prevention of mother to child transmission of HIV (Keshobora Study): A randomized controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2011; 11(3):171-180.
 26. Nielsen K, Watts H, Gonçalves V, Bryson Y, Joao E, et al. Phase III Randomized Trial of the Safety and Efficacy of 3 Neonatal ARV Regimens for Prevention of Intrapartum HIV-1 Transmission: NICHHD HPTN 040/PACTG 1043. Available on: <http://retroconference.org/AbstractSearch/De>
 27. Guía para el manejo del tratamiento antirretroviral de las personas que viven con VIH/SIDA en Venezuela Programa nacional de Sida/ITS. 4ª edición. 2010-2012.
 28. The international perinatal HIV group. Mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1 a meta-analysis of 15 HIV prospective cohort studies. *N Engl J Med.* 1999;340:977-987.
 29. The European mode of delivery collaboration. Elective cesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: A randomized clinical trial. *Lancet.* 1999;353:1035-1039.
 30. Coutoudis A, Dahis F, Fawzi W, Gaillard P, et al. Breastfeeding and HIV International Transmission Study Group. *J Infect Dis.* 2004;189(12):2154-2156.
 31. Coovadia H, Brown E, Maldonado Y, Mofenson L, Moodley D, et al. Phase III Randomized Trial of the Safety and Efficacy of 3 Neonatal ARV Regimens for Prevention of Intrapartum HIV-1 Transmission: NICHHD HPTN 040/PACTG 1043. Available on: <http://retroconference.org/AbstractSearch/De>

Perfil del paciente VIH/Sida en TARV, Consulta de VIH, Hospital “Dr. Felipe Guevara Rojas”, El Tigre, Anzoátegui

Ramón Zarrelli¹, Eneida Marcano², Lenaé Díaz³, Lemmyt Peralta⁴, Marbelys Hernández Pérez⁵

Trabajo ganador del Premio “Bristol”. X Congreso Nacional y XIV Jornadas Centro-Occidentales de Infectología. Barquisimeto, octubre 2012

RESUMEN

Introducción: Es conocida la importancia de la adherencia antirretroviral. En la región, no hay datos disponibles de las características y adherencia de los pacientes con infección por el VIH con o sin tratamiento antirretroviral. **Objetivo:** Caracterizar el perfil, adherencia y razones de poco cumplimiento al tratamiento antirretroviral de los pacientes de la consulta del Hospital “Dr. Felipe Guevara Rojas”, El Tigre, Anzoátegui. **Metodología:** Cuestionario validado por el PNSIDA/ITS del MPPS en el estudio nacional de adherencia antirretroviral (2008). Se entrevistaron pacientes voluntarios, forma anónima, en tratamiento antirretroviral que acudieron a la consulta entre octubre/noviembre 2011. Se realizaron tablas y gráficos. **Muestra:** 45/244 (18,4 %) del total de pacientes controlados. Resultados: 51,11 % mujeres, mayoría entre 26-35 años (48,89 %). 20 % aceptó consumir alcohol, menos del 50 % en primaria. En el 88,89 % la familia conocía diagnóstico. 66,67 % cumplía esquemas menores de 2 años, 75,56 % un primer esquema. Solo 5 % multitratados. Un 28,89 % aseguró no tomarse alguna pastilla en última semana (61,54 % de 1-2 pastillas). Razones principales: estar ocupado (46,15 %) y olvido (38,46 %). **Conclusiones:** La adherencia aproximada es 71,11 %. Debe ser tomado como diagnóstico situacional, con definición de posibles estrategias de intervención. En la región, es el primer estudio en el tema. La medición de la adherencia es difícil y mantenerla elevada genera el trabajo conjunto de todo el personal de salud involucrado en la atención del paciente.

Palabras clave: VIH, Sida, antirretroviral, adherencia

SUMMARY

Introduction: We know the importance of adherence antiretroviral. In the region, there is no data available on the characteristics and adherence of patients with HIV infection with or without antiretroviral therapy. **Objective:** To characterize the profile, adherence and no treatment compliance reasons to antiretroviral therapy of patients visiting the Hospital “Dr. Felipe Guevara Rojas” “El Tigre, Anzoategui. **Methodology:** Questionnaire validated by PNSIDA / STI of MPPS in adherence antiretroviral Adherence national study (2008). Volunteer patients were interviewed, anonymously, on antiretroviral therapy who attended the consultation between October / November 2011. There were tables and graphs. Sample: 45/244 (18.4 %) of all patients monitored. **Results:** 51.11 % females, mostly between 26-35 years (48.89 %). 20 % admitted using alcohol, less than 50 % in primary. In 88.89 family known diagnosis. 66.67 % met under 2 schemes, the first scheme 75.56 %. Only 5 % multitreated. 28.89 % said not taking a pill in last week (61.54 % of 1-2 tablets). Main reasons: being busy (46.15 %) and forgetfulness (38.46 %). **Conclusions:** Adherence is approximately 71.11 %. It should be taken as situational analysis, defining possible intervention strategies. In the region, is the first study on the subject. Measuring adherence is difficult and keep it elevated generates all work together health staff involved in patient care.

Key words: HIV, AIDS, Antiretroviral, GRIP

¹Médico Rural, Ambulatorio El Basquero, San José de Guanipa, Anzoátegui. ²Residente Asistencial, Servicio de Pediatría, Hospital “Dr. Felipe Guevara Rojas”, El Tigre, Anzoátegui ³Médico Residente, Centro Clínico Científico “Esperanza Paraco”, San José de Guanipa, Anzoátegui. ⁴Internista, Servicio de Medicina Interna, Consulta de VIH,

Hospital “Dr. Felipe Guevara Rojas”, El Tigre, Anzoátegui. ⁵Internista Infectólogo, Servicio de Medicina Interna, Consulta de VIH, Hospital “Dr. Felipe Guevara Rojas”, El Tigre, Anzoátegui; Coordinador del Comité Nacional Resistencia ARV (CONARESAR) del MPPS.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años, se han producido grandes avances en la terapia antirretroviral (TARV) que han traído como consecuencia una disminución importante en la morbi-mortalidad de los pacientes con VIH/Sida (1). En Venezuela, para abril de 2012, se registraron 44 982 pacientes en TARV quienes a través del sistema público de salud acceden a la medicación en forma gratuita, universal y sin discriminación (2,3). A pesar de ello, muchos pacientes presentan una inadecuada adherencia al TARV con consiguientes fallas virológicas (FV) y/o clínicas (FC) en presencia de test de resistencia (TR) con sensibilidad a los antirretrovirales (ARVs); lo que conlleva a frecuentes cambios en los ARVs generando la necesidad de uso de esquemas de rescate (3).

Según GESIDA y la Guía para el manejo del TARV de las personas que viven con el VIH/Sida en Venezuela, 4ª Edición, 2010-2012, **la Adherencia al TARV se define como** la capacidad del paciente para implicarse correctamente en la elección, inicio y cumplimiento del mismo a fin de conseguir una adecuada supresión de la replicación viral (4,5). Sin embargo, no existe una definición universal, pues resulta difícil que el paciente acepte la visión de vida, de enfermedad y de tratamiento que tienen otros (3).

La adherencia al TARV es considerada la clave determinante para el grado y duración de la supresión viral, y en general se requiere un cumplimiento del 90 %-95 % de las dosis para conseguirla. **Tiene implicaciones en tres niveles:** individual, porque la ausencia de una adecuada adherencia limita marcadamente los beneficios terapéuticos y favorece la aparición de resistencia en cada caso tratado; a nivel de la comunidad, ya que los virus resistentes pueden transmitirse por todas las vías de contagio de la infección y, finalmente, económicas/estado, pues el empleo inadecuado de los ARVs conlleva a un gasto claramente ineficiente y aumento de inversión por parte del estado (5,6). Para realizar el seguimiento y la medición de la Adherencia ARV se sabe que no existe un método único, recomendándose individualizar los casos en los distintos centros hospitalarios tomando en cuenta la combinación de un cuestionario validado con el registro de dispensación de los ARVs por el servicio de farmacia o depósito (según se disponga en la consulta) o con la evaluación clínica del paciente, carga viral, entre otros (7).

En Latinoamérica y el Caribe (LAC) se han llevado a cabo pocas investigaciones acerca de la Adherencia al TARV, resaltando las contempladas

por la Organización Panamericana de la Salud/ Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) en 2010 al recopilar varias experiencias exitosas en el tema, donde sobresale entre los primeros lugares la realizada en Venezuela para el año 2008, a través del Componente de Atención del Programa Nacional SIDA/ITS (PNSIDA/ITS) del Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS) donde se determinó el perfil del paciente con VIH y adherencia a TARV con una participación de 1 805 pacientes provenientes de 22 estados del país, evidenciándose una adherencia entre 65 %-84 % (8).

Para abril del 2012, según datos del PNSIDA/ITS del MPPS, en el Estado Anzoátegui se registraron 2 454 adultos y 54 niños en TARV. Para noviembre de 2011, aproximadamente 244 adultos y 11 niños son atendidos en la consulta de VIH del Hospital "Dr. Felipe Guevara Rojas" en El Tigre.

En la región, no se dispone de publicaciones que evidencien las características de los pacientes con infección por el VIH con o sin TARV, tampoco datos sobre su perfil de adherencia y causas potenciales de incumplimiento, constituyendo esta la primera revisión que se realiza en la consulta de VIH de El Tigre. Conocer la situación actual de los factores más relevantes que pudieran incidir en la adherencia ARV, sin duda generará la posibilidad de mejorar la atención del paciente con infección por el VIH de la región.

OBJETIVO Y MÉTODO

Objetivo: Caracterizar el perfil, los principales aspectos del TARV, adherencia y razones de poco cumplimiento de los pacientes VIH que acuden a la consulta del Hospital "Dr. Felipe Guevara Rojas" en El Tigre Edo. Anzoátegui.

Metodología: Se aplicó la encuesta validada por el PNSIDA/ITS del MPPS en el estudio de Adherencia ARV presentado en el VIII Congreso Venezolano de Infectología en noviembre de 2008 y publicado por la Organización Panamericana de la Salud, entre las experiencias más exitosas y relevantes de LAC, en 2010.

El cuestionario usado fue el resultado de la revisión de las encuestas de adherencia validadas a nivel mundial. Se consideró entrevistar a todos los pacientes VIH/Sida en TARV que acudieran a la consulta durante el período de octubre a noviembre de 2011; la consulta se realiza los días jueves de cada semana. La muestra estuvo representada por todos los pacientes en TARV que voluntariamente aceptaron participar en el estudio, de manera anónima. Posterior a la recolección de

la información, se procedió al procesamiento de la misma, a través de tablas y gráficos y aplicación de métodos de estadística descriptiva.

Tamaño y distribución de la muestra: Para noviembre de 2011 estaban en control 244 pacientes adultos. Durante el mes de octubre acudieron a la consulta de VIH/Sida, 16 pacientes de primera consulta y 52 pacientes de consulta sucesiva.

Total de pacientes en TARV que participaron en el estudio: 45 (18,4 % del total de pacientes).

RESULTADOS

Perfil de los pacientes encuestados

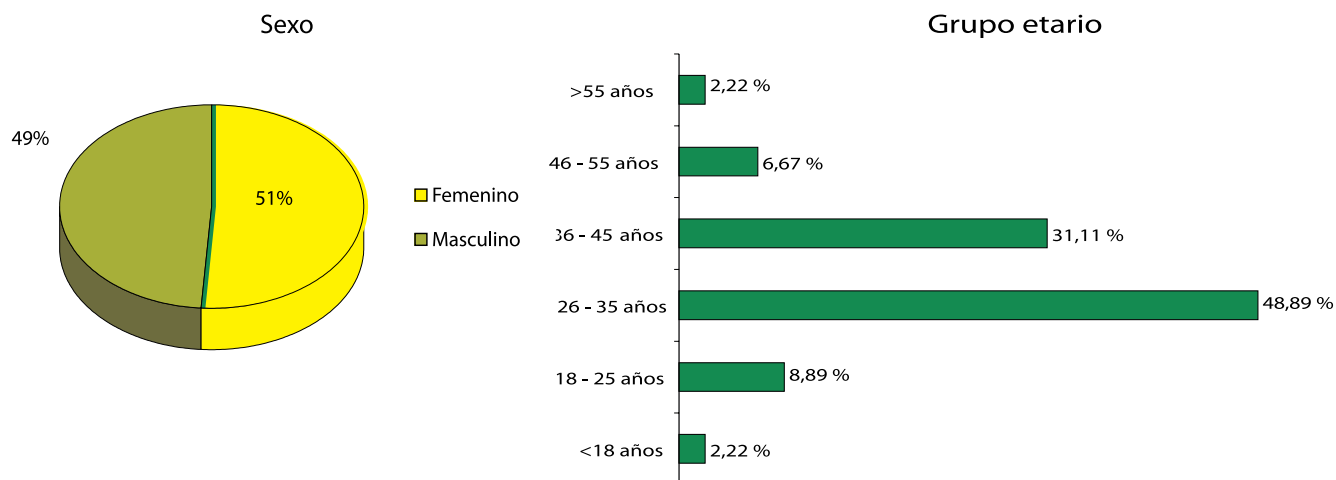


Figura 1. Distribución de los pacientes según sexo y edad. Fuente: Encuesta Consulta de VIH, Hospital "Dr. Felipe Guevara Rojas", octubre – noviembre 2011.

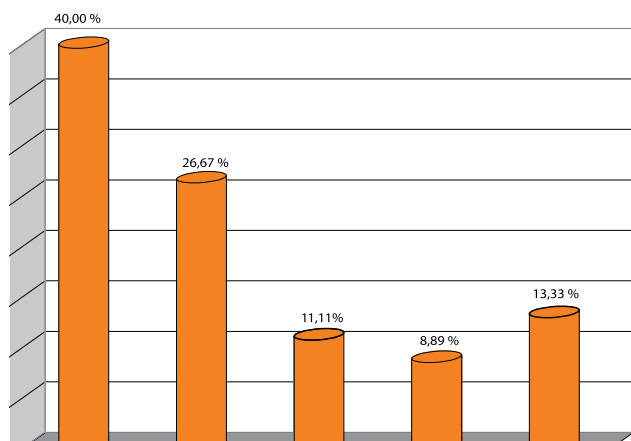


Figura 2. Distribución de los pacientes según nivel de Instrucción. Fuente: Encuesta Consulta de VIH, Hospital "Dr. Felipe Guevara Rojas", octubre – noviembre 2011.

Se encuestaron un total de 45 pacientes, 22 de estos (48,89 %) fueron de sexo masculino y 23 (51,11 %) del sexo femenino. El grupo etario más frecuente fue el comprendido entre los 26 y 35 años en 48,89 %, mientras que 31,11 % (14 pacientes) tenían entre 36 y 45 años.

El 48,89 % (22 pacientes) habían concluido la primaria, 42,22 % (19) refirieron ser bachilleres, 4,44 % (2) habían culminado estudios universitarios y 1 de posgrado. Se presentó 1 caso de analfabetismo.

Otros aspectos considerados: Consumo de alcohol: el 20 % de los pacientes refirieron consumirlo. Consumo de drogas: ningún paciente afirmó haber usado este tipo de sustancias.

88,89 % refirió que sus familiares conocen su diagnóstico de VIH.

Características del TARV

Tiempo en TARV: 18 de los pacientes encuestados (40 %) refirió cumplirlo desde hace menos de 1 año; de estos, 9 pacientes (20 %) tenían entre 1 – 2 meses de haber iniciado la medicación. Doce pacientes (26,26 %) tenían de 1 a 2 años en tratamiento y 6 llevaban más de 6 años. El 75,56 % (34 pacientes) estaban cumpliendo el 1er esquema de TARV.

La mayoría de los pacientes (91,11 %) refirió no haber tenido dificultades para retirar los medicamentos ARVs. El 98 % de los pacientes señaló tener una relación médico-paciente buena a excelente.

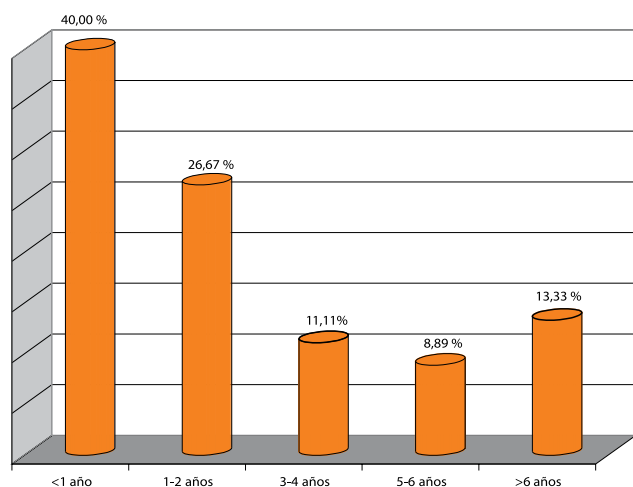


Figura 3. Tiempo en TARV. Fuente: Encuesta Consulta de VIH, Hospital “Dr. Felipe Guevara Rojas”, octubre – noviembre 2011.

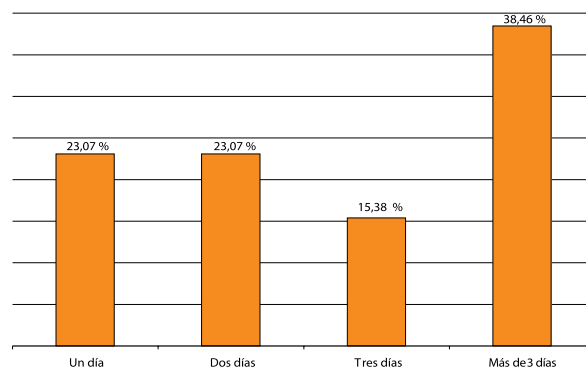


Figura 5. Número de pastillas olvidadas en últimos 7 días. Fuente: Encuesta Consulta de VIH, Hospital “Dr. Felipe Guevara Rojas”, octubre – noviembre 2011.

Tabla 1. Número de esquemas de TARV cumplidos por los pacientes.

Nº de esquemas	Frecuencia	Porcentaje
1	34	75,56
2	9	20,00
3	2	4,44
TOTAL	45	100,00

Adherencia al TARV: 13 pacientes (28,89 %) confirmaron que habían olvidado alguna pastilla en la última semana. Al interrogar el número de pastillas olvidadas, en 8 casos (61,54 %) refirieron

haber omitido de 1 a 2 pastillas; un paciente olvidó de 3 a 5, mientras que 4 señalaron que olvidaron tomar más de 10 pastillas a la semana.

En relación al número de días en que los pacientes olvidaron tomar sus ARVs desde la última consulta, 3 pacientes (23,07 %) dejaron de tomarlo durante un día, y un porcentaje similar durante dos días. Dos pacientes (15,38 %) no lo tomaron por tres días y 5 pacientes (38,46 %) por más de tres días.

Las principales causas de no cumplimiento de TARV en los últimos 7 días, fueron: estar muy ocupado al momento de tomarse el medicamento (46,15 %) y el olvido 38,46 %.

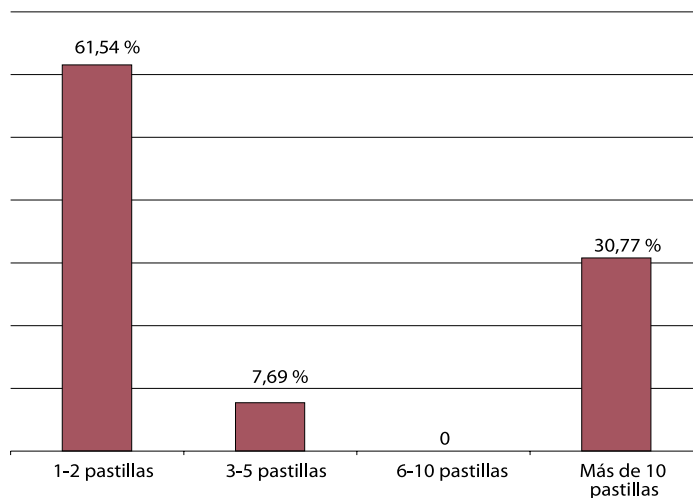
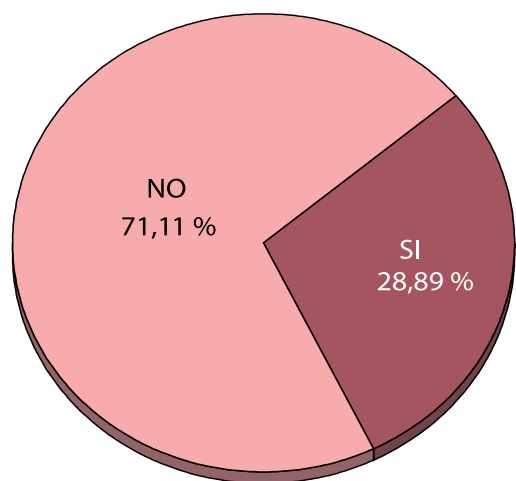


Figura 4. Olvido de medicamentos ARVs en los últimos 7 días. Fuente: Encuesta Consulta de VIH, Hospital “Dr. Felipe Guevara Rojas”, octubre – noviembre 2011.

Tabla 2. Razones por las cuales los pacientes dejaron de tomarse algún ARV en los últimos 7 días

RAZONES	FREC	%
Estoy demasiado ocupado(a) a la hora de tomarme la pastilla	6	46,15
Simplemente se me olvidó	5	38,46
La pastillas se me terminaron/acabaron	2	15,38
Las pastillas me producen un efecto secundario	2	15,38
Otras razones	2	15,38

Fuente: Encuesta Consulta de VIH, Hospital "Dr. Felipe Guevara Rojas", octubre – noviembre 2011.

Situaciones o momentos en las cuales olvidaba ingerir el TARV: 17,78 % de los pacientes refirieron dejar de hacerlo durante el fin de semana (sábado y domingo), 13,33 % suspendían al sentirse mal y 8,89 % lo dejaban de tomar al sentirse mejor. Doce pacientes (26,67 %) refirieron que a pesar de cumplir con el TARV, no lo consumían a la hora indicada por el médico.

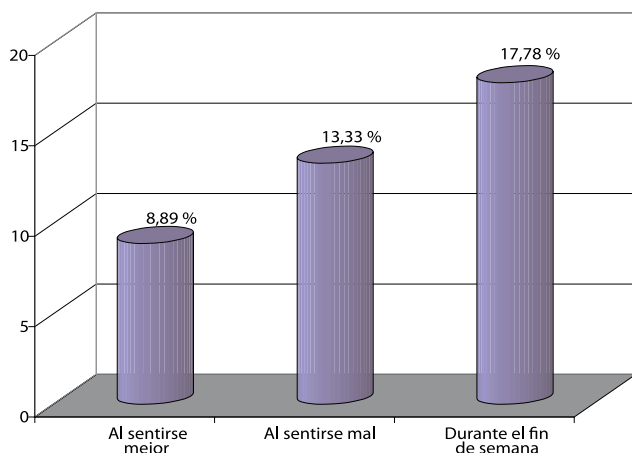


Figura 6. Momentos/ situaciones de olvido de ARVsFuente: Encuesta Consulta de VIH, Hospital "Dr. Felipe Guevara Rojas", Octubre – Noviembre 2011.

DISCUSIÓN

La adherencia ARV desempeña un papel fundamental en la decisión de iniciar tratamiento y es determinante para la duración de la respuesta virológica, habiéndose demostrado que la falta de cumplimiento es la principal causa de fracaso terapéutico (7). La falta de adherencia se correlaciona positivamente con el aumento en el número de hospitalizaciones, la evolución a SIDA

y la mortalidad del paciente con infección por VIH, generando alto costo y causando una ineficiencia de los recursos públicos (4). Es por eso, que revisiones como esta, cobran importancia sobre todo en regiones del interior del país.

Reconocemos que es pequeño el tamaño de la muestra (45/244 pacientes: 18,4 %) y que la metodología de aplicar un cuestionario puede representar un sesgo, sin embargo, estos resultados son importantes y valiosos en este contexto, pues permiten hacer un diagnóstico de la situación de la consulta de VIH, además es el primer estudio que se hace en la zona referente al tema de VIH y considerando adherencia ARV, permitiendo evidenciar las causas potenciales de no cumplimiento de tratamiento de los pacientes entrevistados y las posibles estrategias para mejorarla. Muchos factores descritos en la literatura influyen en la adherencia inadecuada, como: la no comprensión de la importancia del tratamiento, la complejidad y efectos adversos de los antirretrovirales, los problemas psicológicos, la adicción a drogas y/o alcohol, la falta de soporte familiar y social, las actitudes y creencias del paciente con respecto al VIH y/o TARV, las indicaciones médicas inadecuadas, la no disponibilidad de tratamiento, medicamentos de calidad dudosa, problemas farmacocinéticos o interacciones entre otros (7).

Según los factores que influyen en la adherencia, relacionados al paciente se observa que: el 51,11 % de los pacientes encuestados fueron mujeres, no encontrándose diferencias significativas con respecto al sexo masculino; a diferencia de lo evidenciado a nivel nacional en el estudio de Adherencia ARV realizado en 2008 donde el 70 % era del sexo masculino (9), lo cual es coincidente con el hecho de que la epidemia en el país es predominantemente en el sexo masculino. Quizás el hallazgo de este estudio, muestre una relación 1:1 en sexo, que deberá investigarse a futuro.

El 80 % de los pacientes estaban comprendidos entre los grupos etarios de 26-35 años (48,89 %)

y de 36-45 años (31,11 %), tal como se evidenció en el estudio nacional de Adherencia ARV (2008) con un 64 % entre ambos grupos etarios (9). Otros reportes han mostrado una edad promedio de 37 años (10).

El 91,11 % de los entrevistados estaban en educación primaria y bachillerato a diferencia de los resultados nacionales (2008) donde el grado de instrucción del 72 % de los pacientes fue bachillerato/universitario (9). Es de hacer notar, que los datos sobre la influencia que ejercen algunos factores como la edad, el sexo, la raza o el nivel educativo, parecieran incidir con poca trascendencia en la adherencia, según la mayoría de los trabajos publicados (11-13).

El 20 % de los pacientes encuestados refirieron consumir alcohol. En el estudio nacional el 24 % señaló consumo de esta sustancia principalmente en el sexo masculino, representando el 26 % la región de Oriente, a predominio de Nueva Esparta (9).

Ningún paciente en este estudio refirió consumo de drogas ilícitas, y a nivel nacional en 2008, solo fue referida por el 3 %. Estudios han encontrado que la adicción activa a sustancias ilícitas y/o al alcohol, es un predictor de baja adherencia al TARV, por lo que establecer estrategias basadas en resolver las necesidades adictivas en estos pacientes contribuiría a mejorar la adherencia. En nuestro estudio, no se consideran actualmente aunque a futuro se investigaran estos factores nuevamente.

El 88,89 % refirió que su familia estaba en conocimiento de su diagnóstico, mientras que a nivel nacional se reflejó que el 68 % de los pacientes tenían apoyo familiar al conocer su estatus serológico (9). Esto incide en el aumento de la adherencia al TARV, lo cual pudiera contribuir a explicar cómo en estos contextos con un nivel educativo menor, la adherencia reportada no es tan baja.

No se consideraron en esta revisión, factores de carácter psicológico o mentales (depresión, ansiedad u otros), actitudes y creencias sobre el VIH, entendimiento de la relación adherencia y resistencia, el tener domicilio fijo o apoyo social que en algunos estudios han demostrado ser importantes para una óptima adherencia (12,14).

Según los factores que influyen en la adherencia, relacionados al tratamiento tenemos que: el 66,67 % de los pacientes encuestados tenían 2 años o menos en TARV, de los cuales el 40 % tenía menos de 1 año y en un 75,56 % un primer esquema, mientras que a nivel nacional fue 36 % con un primer esquema (9). Otros datos, reportan que el 65 % de los pacientes

cumplía un primer esquema de TARV (10).

Solo el 13,3 % de los encuestados tenían más de 6 años en TARV, y en menos del 5 % cumpliendo un tercer esquema, evidenciándose en los entrevistados poca frecuencia de multitratados. En los datos nacionales, en el 18 % tenían tres o más esquemas de ARVs, y en el 38 % más de 5 años en TARV (9).

La mayoría de los pacientes a nivel regional tenían un inicio reciente de TARV, a diferencia de los encuestados a nivel nacional (2008).

De los 1 805 pacientes estudiados en 2008, 653 de ellos (38 %) señalaron que habían dejado de tomarse alguna pastilla en los últimos 7 días; principalmente menores de 25 años (45 %) y mujeres (41 %). Se reportó en esa revisión que la principal causa por la que los pacientes dejaron de tomarse el TARV fue el olvido (48 %), seguido de no tener disponibilidad de ARVs porque se habían terminado y no habían buscado en sus farmacias (25 %). El estar ocupado a la hora de tomarse el TARV, efectos adversos, no tomarse ARVs frente a otras personas, la depresión y no aceptar el diagnóstico también fueron causas de no adherencia en esa revisión (9). En nuestro estudio, 13 de los 45 pacientes encuestados (28,89 %) señalaron que dejaron de tomar una pastilla, describiendo que el 46,15 % no lo hicieron por estar muy ocupados a la hora indicada, seguido del olvido en un 38,46 %.

El olvido, está entre las principales causas de no adherencia en ambas revisiones. A nivel nacional, se reportó un mayor porcentaje de omisión de dosis/pastillas de ARVs en occidente y oriente, donde los pacientes olvidaban sus pastillas, en un 44 % y 43 %, respectivamente (9).

En el estudio nacional, en promedio dejaban de tomarse 4 pastillas en 2 días, mostrando una adherencia entre 65 % a 84 %⁹; mientras que en nuestro estudio, el 61,54 % olvidó entre 1-2 pastillas. Un porcentaje considerable (30,77 %) olvidaba 10 pastillas en una semana. En promedio dejaban de tomar más de 3 días sus ARVs (38,46 %).

Hubo otras situaciones en las que no tomaron sus pastillas, prevaleciendo en los fines de semana (17,78 %).

La mayoría de los pacientes (91 %) refirió no tener dificultades para retirar los medicamentos, comparable a los datos nacionales (85 %) (9). En 98 % refirieron tener una buena a excelente relación con el médico tratante, también comparable a nivel nacional (94 %) (9). Estudios han demostrado que la confianza, la continuidad, la accesibilidad, la tolerancia y la confidencialidad son factores que los pacientes valoran en su

relación con el médico tratante e influyen en su adherencia al TARV, también pueden influir otros aspectos relacionados con el sistema sanitario como la accesibilidad al centro de salud y al sitio de dispensación y/o distribución del TARV (3).

Las interrupciones de tratamiento (más de dos días sin tomar ningún fármaco) presentan mayor repercusión en la respuesta viral que la omisión ocasional de dosis (8).

CONCLUSIONES

- La adherencia al TARV representa un papel fundamental en la decisión de iniciar tratamiento y es determinante para la duración de la respuesta virológica.
- La adherencia evidenciada en este estudio es aproximadamente de 71,11 %.
- Solo, 28,89 % señaló que no tomó alguna pastilla en la última semana. Las principales causas de no tomarlo fueron el estar muy ocupado y el olvido.
- Este estudio debe ser tomado como diagnóstico situacional, con definición de posibles estrategias de intervención donde participen y se integren todos los involucrados en la atención del paciente. Es el inicio de nuevos estudios en el tema en la región. La medición de la adherencia es difícil y mantenerla elevada genera el trabajo conjunto de todo el personal de salud involucrado en la atención del paciente en la consulta de este hospital.
- Es necesario que todo el personal de salud que participa en la atención integral del paciente VIH, conozca y entienda que la adherencia es fundamental e importante.
- Para realizar estudios futuros, debe mejorarse la atención farmacéutica de dispensación de ARVs, en vista de que se evidenció que no siempre coincide con las evaluaciones médicas, ya que una combinación de métodos es lo recomendado, incluidos ambos.
- Debe favorecerse en la consulta, actividades para más conocimiento del tema y comprensión del TARV para los pacientes, y familiares.

REFERENCIAS

1. Ramos J, Morales M, Losso M. (2001). Implementación de un programa de adherencia a tratamiento antirretroviral. INFOSIDA. Año 1 - N° 1 – Septiembre 2001. Publicación de la Dirección de Sida del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires. Disponible en: <http://www.ciudadaniasexual.org/publicaciones/LC%20Castellano2.pdf>
2. Carvajal A, Oletta J. Situación del VIH-SIDA en Venezuela (parte II). (2010). Medicina Interna. Volumen 26 N° 2 Disponible en: http://www.rscmv.org.ve/pdf/DOC_SIDA.pdf
3. Hernández M, Matos D, Carvajal A, Lopez M. (2008). Reglamentación técnica para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral en Venezuela. Programa Nacional de SIDA/ITS. Ministerio del Poder Popular para la Salud. Caracas. Disponible en: http://www.rvg.org.ve/admin/images/biblioteca/adh_med.pdf
4. Escobar I, Knobel H, Polo R, Ortega L, Marín-Conde MT, Casado JL, et al. (2004) Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral en el año 2004. Farm Hosp 2004; 28 (Supl. 1): 6-18. Disponible en: <http://www.msc.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/RECOADHjulio04Definitivo2.pdf>
5. Panel de expertos de GESIDA y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2012). Disponible en: http://www.gesida.seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/gesidacyrc2010_DocconsensoTARGESIDA-PNS-verpc.pdf
6. Remor, E (2002). Valoración de la adhesión al tratamiento antirretroviral en pacientes VIH+. Psicothema 2002. Vol. 14, n° 2, pp. 262-267. Disponible en: <http://156.35.33.98/reunido/index.php/PST/article/view/8013/7877>
7. Guía para el manejo del tratamiento antirretroviral de las personas que viven con el VIH/Sida en Venezuela, Programa Nacional de SIDA/ITS, Cuarta edición, 2010-2012, p.88-92.
8. Sued O, Castro J, Kasparas G, Pardo R, Ravasi P, Sedlacek G, et al. (2011). Experiencias exitosas en el manejo de la adherencia al tratamiento antirretroviral en Latinoamérica. Washington, D. C; Organización Panamericana de la Salud. Disponible en: <http://www.bvsde.paho.org/textcom/cd045364/OPSexitosas.pdf>
9. Hernández M, Matos D, Rodríguez R, Cedeño C. (2009). Resumen del estudio sobre Perfil del paciente con VIH y adherencia al tratamiento antirretroviral (TARV) en Venezuela 2008. (Folleto). Caracas: Ministerio del Poder Popular para la Salud. Disponible en: <http://www.rvg.org.ve/admin/images/biblioteca/adherencia1.pdf>
10. Peñarrieta MI, Kendall T, Martínez N, Rivera AM, Gonzales N, Flores F, et al. Adherencia al tratamiento antirretroviral en personas con VIH En Tamaulipas, México. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública, Sin mes, 2003;33-337. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v26n3/a11v26n3.pdf>
11. Knobel H, et al. Adherencia al TARV de gran actividad: impacto de una intervención de asesoramiento individualizado. Enferm Infecc Microbiol Clin; 1999;17:78-81.
12. Gordillo V, et al. Sociodemographic and psychological variables influencing adherence to ARV. AIDS; 1999;13:1763-1769.
13. Haubrich RH, et al. The value of patient report adherence to antirretroviral therapy in predicting virologic and immunologic response. California Collaborative Treatment Group. AIDS; 1999;13:185-197.
14. Grimes RM, et al. Frequency and medical history items, drugs interactions, and lifestyle characteristics that may interfere with antirretroviral medications. HIV Clinic Trials; 2002;3:161-167.

El dengue, la arbovirosis más relevante de Venezuela

Heberto Reyes Romero*, Pedro Navarro Rojas**, Ana Angulo***, María Antonia de la Parte****, Heberto Reyes Barrios*****, Mariana Stanchieri Andueza*****, Cinthya Rondón Cadenas*****

Universidad Central de Venezuela. Facultad de Medicina: Escuela de Medicina "Luis Razetti" (Cátedra de Pediatría Médica B y de Medicina Tropical). Escuela de Enfermería (Cátedra de Microbiología). Hospital Vargas de Caracas (Servicio de Imagenología).

RESUMEN

Se actualiza el dengue mediante una revisión de la literatura médica disponible, por considerarla como la arbovirosis más relevante que registra el sistema de vigilancia de enfermedades notificables venezolanas. En los últimos 20 años se ha comportado como una endemia epidemia nacional con elevaciones y disminuciones en el número de casos registrados anualmente en la república.

En el año 2010, con 123 000 casos notificados representó el mayor número registrado en el devenir histórico de la epidemiología venezolana y pasando a más de 30 000 en 2011. En el artículo se revisa la etiología de esta enfermedad infecciosa viral, su modo de transmisión, la patogenia con sus hipótesis explicativas de la enfermedad, la nueva propuesta de clasificación clínica en dengue moderado y dengue severo que sustituye a la de dengue clásico y hemorrágico, los parámetros bioanalíticos para el diagnóstico de certeza, la conducta terapéutica necesaria a seguir y las posibilidades de encontrar, en los próximos años, una vacuna con la efectividad adecuada, que pueda conducir a la prevención definitiva de esta virosis considerada como un problema de salud en las regiones tropicales.

Palabras clave: Dengue, arbovirosis, infección viral, dengue moderado, dengue severo.

SUMMARY

By means of reading the medical literature available, we are updating dengue fever the most relevant arbovirosis registered in the notifiable disease system in Venezuela.

During the last 20 years, dengue fever behavior has been a national endemic-epidemic with rises and downs in the number of registered cases per year in the republic. The year 2010 with 123 000 cases notified, was the bigger number registered all over the history of Venezuelan epidemiology and going to more than 30 000 in 2011.

The paper includes revision of the etiology of this infectious viral disease, its way of transmission, the pathogenesis with its different hypothesis which would explain the disease, the new proposal for the clinical classification as moderate and severe dengue fever that substitutes the previous classic and hemorrhagic dengue fever, laboratory studies for diagnosis confirmation, therapeutics to be followed and the possibility of finding during the years coming, a vaccine that could lead to the definite prevention of this viral disease, considered as a public health problem in tropical regions.

Key words: Dengue, arbovirosis, viral infection, moderate dengue fever, severe dengue fever.

INTRODUCCIÓN

El término dengue fue introducido en la literatura médica en 1828, cuando un síndrome desconocido,

*Profesor titular. Cátedra de Pediatría Médica B. Escuela de Medicina "Luis Razetti" Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela (UCV).

**Profesor titular. Cátedra de Medicina Tropical. Escuela de Medicina "Luis Razetti" UCV.

***Profesora instructora. Cátedra de Medicina Tropical. Escuela de Medicina "Luis Razetti" UCV.

****Profesora titular. Cátedra de Microbiología. Escuela de

Enfermería. UCV.

*****Jefe del Servicio de Radiología e Imagenología. Hospital Vargas de Caracas.

*****Estudiante de 4º año de Medicina. Escuela de Medicina "Luis Razetti" UCV.

*****Estudiante de 4º año de Medicina. Escuela de Medicina "Luis Razetti" UCV.

caracterizado por fiebre, exantema y artralgias, azotó como epidemia la región del Caribe (1).

La palabra dengue deriva de una homónima española del dialecto "swahili": *kindinga pepo*, que significa temblores bruscos, causados por un espíritu maligno.

El dengue es una enfermedad infecciosa sistémica y dinámica. La infección puede cursar asintomática o expresarse con un espectro clínico amplio que incluye las expresiones graves y las no graves. Después del período de incubación, la enfermedad comienza abruptamente y pasa por tres fases: febril, crítica y de recuperación (2).

Para una enfermedad que es compleja en sus manifestaciones, tiene un tratamiento relativamente simple y muy efectivo, siempre y cuando se hagan las intervenciones correctas y oportunas. La clave es la identificación temprana y la comprensión de los problemas clínicos durante las diferentes fases de la enfermedad, lo que da lugar a un enfoque racional del abordaje de casos y a una buena respuesta clínica (2).

Las actividades en los niveles primarios y secundarios de atención, donde los pacientes son evaluados inicialmente, son fundamentales para determinar el resultado clínico del dengue.

De acuerdo con Van Wankebe y col., el dengue, infección viral transmitida por un mosquito, es ahora endémica en muchos países tropicales y subtropicales y constituye un grave problema de salud pública. La comprensión de la resurgencia global de epidemias del dengue no es completamente conocida, pero pudiera estar relacionada con los cambios climáticos, demográficos y sociales, incluyendo el crecimiento poblacional. Las epidemias del dengue han sido notificadas en todo el planeta (3).

Gubler, refiere que la fiebre amarilla y el dengue son viejas enfermedades que han causado las mayores epidemias en siglos pasados. Ambas fueron controladas a mediados del siglo pasado; la fiebre amarilla mediante la vacunación y el dengue por el efectivo control del vector principal urbano (para ambos virus). *Aedes aegypti*. Sin embargo, en los últimos años se tiene un resurgimiento de ambas enfermedades (4).

ETIOLOGÍA

El agente infeccioso es un flavivirus perteneciente a la familia *Togaviridae* que, como todos sus miembros, posee un ácido ribonucleico (ARN) como integrante principal de su genoma⁽⁵⁾.

El virus mide aproximadamente 50 nm de diámetro y su "core" es de 25 nm. Resiste temperaturas de 70 °C bajo cero y permanece infeccioso en muestras de sangre humana conservada a 5 °C, durante varias semanas.

Existen 4 tipos inmunológicos: 1, 2, 3, y 4, reconocidos por el empleo de anticuerpos monoclonales sero-específicos, pruebas de anticuerpos fluorescentes indirectos, neutralización e inhibición de la hemoaglutinación indirecta (1).

El virus del dengue comparte antígenos comunes con el virus de la fiebre amarilla, la encefalitis japonesa y la encefalitis de San Luis. Se le puede cultivar y crece lentamente en varias líneas celulares entre ellas las de riñón de mono y hámster, embriones de ratón, pollo y humanos al igual que en las células del *Aedes albopictus* (6).

EPIDEMIOLOGÍA
El dengue ocurre cuando se completa el triángulo epidemiológico de esta arbovirosis: 1) el agente infeccioso; 2) la población humana, inmunológicamente susceptible; y 3) la población de vectores artrópodos capaces de infectarse con el virus y transmitirlo.

La fuente de infección de la enfermedad son los casos humanos, tanto los subclínicos como los sintomáticos. Sin embargo, en Asia existen evidencias de que además del ciclo humano ocurre un ciclo selvático, paralelo y autónomo, en el cual participan primates no humanos y otras especies de *Aedes* (5).

Distribución. En la actualidad la infección por los cuatro serotipos del dengue es endémica en la mayoría de los países tropicales. En Asia hay ciclos epidémicos establecidos de dengue, con duración de 2 a 5 años. En China, Filipinas, Indonesia, Kampuchea (antes Camboya), Malasia, Tailandia y Vietnam. La endemidad es menor en Nueva Guinea, Bangladesh, Nepal y Taiwan (1).

Los cuatro serotipos son actualmente endémicos en África. En grandes áreas de África Occidental, los virus probablemente se transmiten de manera epizootica a los monos y el dengue urbano que afecta a los seres humanos, también es común en esa zona. En años recientes se han observado brotes de dengue en la costa oriental de África. Se han notificado casos de dengue grave en Arabia Saudita (7).

Desde 1977 se ha observado la introducción sucesiva y circulación de los cuatro serotipos del virus en zonas tropicales y subtropicales del continente americano. Desde finales de los años noventa, dos o más serotipos son endémicos en México, casi todo el Caribe, América Central, Colombia, Bolivia, Ecuador, Perú, Venezuela, Guyana, Surinam, Paraguay, Brasil y Argentina. Las epidemias se presentan en cualquier localidad (urbana o rural) donde existan los vectores y se introduzca el virus (7).

Rigau-Pérez y col., refieren que entre 1995 y 1997 la tasa anual promedio de dengue registrada

en Puerto Rico fue de 1,75 por 1 000 habitantes. Los serotipos aislados cada año fueron el 1, 2, y 4. El 2 predominó en los años 95 y 96 y el 4 en 1997. Ambos sexos estuvieron igualmente afectados. El 28,9 % de las personas comprometidas tenían dengue grave. El 0,2 % de los pacientes fallecieron. Una epidemia en la misma isla ocurrió en 1998, los virus predominantes fueron el 4 y el 1 (8).

El dengue es ahora reconocido como causa de pandemia con prevalencia en más de 100 países. Los principales transmisores son el *Aedes aegypti* y el *Aedes albopictus*, ambos vectores han mostrado fácil adaptación a los cambios ambientales (9,10).

El dengue y el dengue grave (variedad clínica severa) de esta enfermedad se han convertido en uno de los principales problemas de salud en Venezuela por el aumento que en la mortalidad ha ocasionado en los últimos años.

En Venezuela se han presentado epidemias de dengue en los últimos años. En 2009 se denunciaron 65 865; en el 2010: 130 000 y en el 2011: 30 100 (datos obtenidos del Ministerio de Salud). Los estados más afectados por estas epidemias han sido: Zulia y Falcón (región occidental del país); Miranda y Distrito Capital (región centro-norte) (1).

Reservorio. Los virus se perpetúan en un ciclo que incluye al ser humano y al mosquito *Aedes aegypti* en centros urbanos de clima tropical, un ciclo mono-mosquito en Asia Suboriental y África Occidental (7).

Modo de transmisión. El dengue es transmitido por la inoculación de mosquitos *Aedes*: el *Aedes (Stegomyia) aegypti* y *Aedes (Stegomyia) albopictus* (11). Aunque este último tiene un papel controversial en la transmisión de la enfermedad, se ha encontrado en contenedores artificiales o naturales en áreas rurales y peri-urbanas (12). La espesa vegetación, las discretas altitudes y las buenas rutas de transportación favorecen al *Aedes aegypti* sobre el *Aedes albopictus* en la transmisión del dengue (13). A lo cual se suma el hecho de que *A. albopictus* es menos antropófilo que *A. aegypti*.

Como resultado de estudios filogénicos se consideran *A. aegypti* y *A. albopictus* pertenecientes al género *Aedes*, con *Stegomyia* como un subgénero (14).

A. aegypti es una especie hematófaga con mayor actividad en horas después de la puesta del sol y varias horas antes del amanecer. En Polinesia uno de los complejos *Aedes scutellaris* sirve como vector. En Malasia, en la transmisión enzoótica mono-mosquito interviene el complejo

Aedes niveus y en África occidental el complejo *Aedes furcifer-taylori*.

A. aegypti mosquito vector del dengue exhibe una gran adaptabilidad a diversas condiciones ecológicas, es fenotípicamente polimórfico y muestra una gran capacidad vectorial para los arbovirus. Estudios genéticos revelan un grado variable de polimorfismo genético en el mundo (15).

Período de incubación. De 3 a 14 días. Por lo común de 4 a 7 días.

Período de transmisibilidad. Los enfermos son infectantes para los mosquitos desde poco antes del período febril, hasta el final del mismo, por lo común de 3 a 5 días. El mosquito se vuelve infectante entre 8 y 12 días después de alimentarse de sangre infectada y lo sigue siendo durante toda la vida.

Susceptibilidad. La susceptibilidad es universal en los seres humanos, pero los niños suelen tener una enfermedad más benigna que los adultos. La infección por un serotipo determinado genera inmunidad homóloga de larga duración, pero no protege contra otros serotipos.

Comentarios. El dengue es endémico en Trinidad y Tobago. Sharma y col. analizan 186 pacientes en ese país con diagnóstico de dengue (1° de enero al 31 de diciembre de 2008); de ellos 184 (98,9 %) mostraron leve trombocitopenia, 45,2 % presentaron trombocitopenia severa; 13 pacientes desarrollaron una discreta hemorragia y solamente un caso de hemorragia severa. La transfusión de plaquetas se administró en 13 (17 %) y 6 de los que recibieron transfusiones no mostraron pérdida de plasma. Hubo una fuerte asociación entre la disminución de plaquetas y hemoconcentración. No se encontró una asociación entre la transfusión de plaquetas y hemoconcentración o hemorragia. Ellos analizan la situación y señalan que la trombocitopenia en el dengue se resuelve espontáneamente e independientemente de cualquier transfusión administrada (16).

Chakravarti y col., analizan 50 años de dengue en la India. Los investigadores señalan que la enfermedad presenta los clásicos patrones de transmisión epidemiológica con "estallidos" esporádicos en un moderado número de casos, frecuentemente considerados en centros urbanos y regiones vecinas. La actual condición de la India es la de un país donde el dengue es endémico con grandes ondas epidémicas. El conocimiento de las diferencias demográficas, la tasa de infección y severidad del dengue tiene importantes implicaciones para la planificación e implementación de un programa efectivo de prevención y medidas de control, así como para

establecer las metas para la elaboración, en el futuro, de una vacuna efectiva (17).

Méndez y col., en Colombia refieren que el dengue es quizás la más importante enfermedad viral re-emergente, especialmente en regiones tropicales y subtropicales y que afecta cerca de 50 millones de personas al año, alrededor del mundo. En Colombia el dengue fue detectado por primera vez en 1971 y todavía permanece como un problema de salud pública. Aunque los cuatro serotipos han sido recurrentemente identificados, el virus dengue tipo 2 ha sido considerado como el más importante en las ondas epidémicas que han sucedido en ese país durante los últimos 20 años, incluyendo el 2010 cuando la tasa de letalidad aumentó considerablemente. Los investigadores han podido determinar que el genotipo actual aislado en Colombia desde 1990, el III A ha sido notificado en diferentes países americanos. La introducción de este genotipo coincide con los primeros registros de dengue grave en Colombia (18).

El dengue es endémico en el medio este y norte de África como consecuencia de que las políticas de control en cuanto a salud pública con relación a la enfermedad han sido limitadas. De allí la necesidad de reforzar la cooperación de medidas internacionales e intersectoriales en la vigilancia, los cuidados adecuados y la búsqueda de una vacuna efectiva, esenciales para el control y la erradicación (19).

ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA

Los hallazgos en las biopsias practicadas en las pápulas del exantema del paciente con dengue, muestran cambios inflamatorios en los vasos sanguíneos de la dermis, edema perivascular e infiltración de células mononucleares. Las autopsias de casos fatales de dengue grave revelan neumonitis intersticial, necrosis focal del hígado, degeneración hialina de las células de Küpffer, necrosis miocárdica, disposición anormal de las células de los nódulos linfáticos y del bazo, necrosis tubular renal, hemorragias suprarrenales, acúmulo de líquidos en las cavidades serosas y extravasaciones en el intestino.

Los cambios anatomopatológicos relacionados con las observaciones clínicas, bioquímicas y hematológicas en los casos de dengue grave (hemorragias) sugieren que los trastornos de coagulación y el aumento de la permeabilidad capilar son factores determinantes en el desarrollo de hemorragias en el dengue grave. La hemorragia y el shock durante la enfermedad son la expresión patológica de la replicación viral en el sistema fagocitario, modulados por complejos antígeno-anticuerpo por los virus del

dengue circulantes en el torrente sanguíneo, lo cual permite la activación del complemento y la producción de las aminas vasoactivas responsables de la hipotensión severa. Modelos de experimentación han permitido demostrar, en los últimos años, que la replicación viral ocurre en células mononucleares (6).

Las posiciones existentes para explicar por qué unas personas desarrollan la variedad clínica del dengue (clásico) y otras la variedad del dengue grave, siguen siendo contradictorias. La hipótesis de la infección secundaria señala que el dengue grave (hemorragia y shock) ocurre en un paciente con inmunidad adquirida por un serotipo del dengue, se infecta nuevamente pero con una variedad distinta al primero, lo cual desarrolla una reacción inmunológica que origina el dengue grave. La hipótesis de la primera infección, por su parte afirma que el dengue grave depende de la virulencia del serotipo infectante. Una tercera posición menos consistente le asigna importancia a la condición genética y al estado nutricional e inmunológico del huésped (5).

Se ha establecido una relación entre el dengue grave y el factor de necrosis tumoral (TNF), se trata de citoquinas multifuncionales pro-inflamatorias. Los TNF de los componentes del complejo fueron aislados en 1984. Se determinó que eran citotóxicos para las células tumorales e inducían la regresión tumoral en ratones. El TNF es una superfamilia que está compuesta de diecinueve miembros que son liberados por monocitos, macrófagos, células dendríticas, células tipo h1 (Th1) y tipo h2 (Th2) y otro gran número de células (20).

El TNF regula ciertas funciones, tales como respuestas inmunes, hematopoyesis y morfogénesis, shock séptico, replicación viral, resorción ósea, infarto al miocardio, injertos versus la reacción del receptor, artritis reumatoide, diabetes, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, etc. El TNF induce la producción de intermediarios en reacciones donde interviene el oxígeno que resultan en la apoptosis celular (21). La superfamilia TNF ejerce sus efectos a través de la activación de factores de transcripción (NFκB, Jun N-terminal quinasa), la apoptosis y proliferación celular. Bloquear la acción de estas citoquinas, representa un avance terapéutico contra una amplia variedad de enfermedades.

El TNF es la principal citoquina que regula la inmunidad innata e interviene en los procesos inflamatorios agudos. Actúa de manera protagónica en una serie de complicaciones sistémicas, tales como la activación de la cascada del shock.

La acción del TNF en las células endoteliales puede resultar en la estimulación de la inflamación y de la cascada de la coagulación. Otras acciones del TNF incluyen el impulso a la producción por leucocitos, de mediadores químicos (selectinas, ligandinas), que favorecen la diapédesis; estimulación de células endoteliales y macrófagos en la elaboración de quimioquinas, que contribuyen a la diapédesis, quimiotaxis y "reclutamiento" de leucocitos. El TNF induce a los macrófagos en la elaboración de interleuquinas (IL1), activación de neutrófilos, favoreciendo la destrucción de células; estimula al hígado en la producción de proteínas y actúa sobre los músculos y tejidos grasos favoreciendo el catabolismo en la producción de energía (20).

El TNF interactúa con el hipotálamo e induce a la fiebre y al sueño. El TNF también regula la expresión de muchos genes en varios tipos de células, lo cual resulta de gran importancia para la respuesta particular de cada huésped a la infección.

El TNF actúa sobre las células a través de dos tipos de receptores; 75KDaTNFR y 55KDaTNFR. Los receptores denominados TLR (Toll like receptors) son activados por patrones moleculares y asociados a los patógenos e inducen a una respuesta inmune innata y producción de citoquinas antiinflamatorias (IL-10). Se ha sugerido que las propiedades pro-inflamatorias e inmunosupresoras son debidas al TNF segregado a nivel de estos receptores (1).

Los hallazgos en el dengue grave (hemorragias) incluyen aumento de la permeabilidad vascular y alteraciones en el número y función de los leucocitos, incremento del hematocrito, trombocitopenia. Puede presentarse edema cerebral y derrame de plasma en varias cavidades serosas: pleura, pericardio y peritoneo.

No se ha podido determinar con precisión el papel de los mediadores bioquímicos en la patogenia del dengue grave, aunque varias sugerencias se han hecho. Un aumento considerable de la secreción de citoquinas, incluyendo el TNF, alteraciones en el delicado balance de las cascadas de las citoquinas, resulta en una desviación de la respuesta de las citoquinas tipo Th1 a las tipo Th2, lo cual precipitaría el dengue grave (hemorragia, shock) (22,23).

Vitarana y col., fueron los primeros en demostrar los altos niveles de TNF en pacientes con dengue grave y sugirieron que este puede ser el responsable de la ocurrencia del shock, púrpura trombocitopénica y coagulación intravascular diseminada (24). El TNF es la primera citoquina en aparecer en el suero de pacientes con dengue

y en cultivos de leucocitos de sangre periférica de personas infectadas con el virus (25).

Un incremento significativo del alelo TNF-308A, el cual genéticamente predispone la expresión de altos niveles de TNF, ha sido observado entre pacientes infectados con el virus del dengue (26). Las lesiones hepáticas observadas en casos de dengue (hemorragias y shock) son debidas a la apoptosis celular a partir de la inducción del TNF (27).

El dengue grave está asociado con alteraciones del endotelio microvascular. Una disminución en la resistencia transendotelial se traduce en aumento de la permeabilidad a través de las células endoteliales (28).

Dengue grave - mecanismos patogénicos

- Lesión del endotelio vascular
- Aumento de la permeabilidad vascular
- Modificado el número de leucocitos
- Alterada la función leucocitaria
- Incremento del hematocrito
- Trombocitopenia
- Edema cerebral
- Derrame en varias cavidades serosas
 - Pleura
 - Pericardio
 - Peritoneo
- Extravasación sanguínea
- Necrosis en diferentes órganos
 - Hígado
 - Riñón

DENGUE GRAVE: Principales mediadores bioquímicos.

- Elevación de citokinas
- TNF superfamilia, 19 componentes principal citokina elaborada por monocitos, macrófagos, células dendríticas y células Th1 y Th2.
- Funciones TNF:
 - Replicación viral
 - Induce a la producción de intermediarios. Resultado final apoptosis
 - Regula procesos inflamatorios
 - Favorece la coagulación
 - Producción por los leucocitos de mediadores químicos (quimiokinas) que favorecen la diapédesis y la quimiotaxis
 - Producción de interleukinas
 - Activación de neutrófilos
 - Estimula al hígado a producir proteínas
 - Interactúa con el hipotálamo

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se consideran tres fases en el curso de la enfermedad: a) febril; crítica y de recuperación.

a) Fase febril. Los pacientes desarrollan fiebre alta y repentina que puede ser bifásica. Esta fase febril aguda dura de 2 a 7 días y se acompaña

de enrojecimiento facial, exantema, mialgias, artralgias, cefalea y dolor retro-ocular; se puede presentar odinofagia e hiperemia conjuntival. La anorexia, náuseas y vómitos son comunes. En el comienzo de la fase febril es difícil distinguir clínicamente el dengue de otras enfermedades agudas, una prueba del torniquete positiva en esta fase, aumenta la probabilidad diagnóstica.

Estas características clínicas son indistinguibles entre los casos de dengue y los de dengue grave (2). Por tanto, la vigilancia de los signos de alarma y de otros parámetros clínicos son esenciales para el reconocimiento de la progresión a la fase crítica. En esta primera etapa de la enfermedad pueden presentarse petequias y discreta hepatomegalia. Cuando ocurre hemorragia se aprecia leucopenia. Se presenta una bradicardia relativa o la fiebre no eleva sustancialmente la frecuencia cardíaca (29).

b) Fase crítica. Una vez que ha descendido la fiebre (promedio 3 a 7 días de la enfermedad), aumenta la permeabilidad capilar paralelamente a los niveles del hematocrito. Esto marca el comienzo de la fase crítica. El período de extravasación de plasma dura generalmente de 24 a 48 horas. Puede asociarse con hemorragias de las mucosas (epistaxis, gingivorragias, etc.), así como sangrado vaginal en mujeres en edad fértil.

La leucopenia con neutropenia y con linfocitos con un 20 % de formas atípicas suele preceder a la extravasación del plasma, seguida de disminución del número de plaquetas (30). Aquellos pacientes sin gran aumento de la permeabilidad capilar, mejoran, los que sufren gran aumento de la permeabilidad capilar pueden empeorar como resultado de la pérdida de volumen plasmático. El aumento del hematocrito, así como el estrechamiento de la presión arterial o presión del pulso reflejan la intensidad de la extravasación del plasma.

El shock ocurre cuando un volumen considerable de plasma se pierde por extravasación. Si el período de shock es prolongado ocurre una hiperfusión de órganos que da como resultado un deterioro progresivo, acidosis metabólica y coagulopatía de consumo, todo esto conduce a hemorragias graves que causan disminución del hematocrito, leucocitosis y agravamiento del estado de shock (2).

En hemorragias graves, en lugar de leucopenia puede observarse que el recuento total de glóbulos blancos aumenta. El compromiso de diferentes órganos puede originar hepatitis, encefalitis o miocarditis y presentarse sin extravasación evidente de plasma o shock. El riñón, el pulmón y el intestino pueden verse afectados por la misma causa (31).

Los pacientes que mejoran después del descenso de la fiebre, se consideran casos de dengue sin signos de alarma. Al final de la fase febril algunos pueden progresar a la fase crítica de extravasación de plasma sin desaparición de la fiebre. En estos casos la presencia de signos de alarma y los cambios en el recuento sanguíneo completo deben usarse para identificar el inicio de la fase crítica (2). Los pacientes con signos de alarma casi siempre se recuperan con la rehidratación intravenosa temprana. No obstante algunos pueden deteriorarse y se consideran como casos de dengue grave.

c) Fase de recuperación. Cuando el paciente sobrevive a la fase crítica (2 a 3 días) pasa a la fase de recuperación, que es cuando tiene lugar una reabsorción gradual del líquido extravasado. Se produce una mejoría del estado general y una regresión de la sintomatología presente en la fase anterior, se establece el estado hemodinámico y se incrementa la diuresis.

El hematocrito se estabiliza. Por lo general el número de glóbulos blancos comienza a aumentar. Se recupera el número de plaquetas. En esta fase se puede presentar hipervolemia si la administración de líquidos intravenosos es excesiva.

Comentarios

Joshi y Baid elaboran un estudio en Mambag (India) donde la endemidad ha ido en aumento. Dicho análisis se basa en las manifestaciones clínicas presentes en 57 niños admitidos en un hospital del Mambag con diagnóstico comprobado de dengue. Los hallazgos clínicos fueron: fiebre (100 %), hepatomegalia (66,6 %), vómitos (40,3 %), manifestaciones de sangrado (38,5 %). Los hallazgos de laboratorio fueron: trombocitopenia (plaquetas $<100\ 000\ \text{mm}^3$ - 96,5 %), incremento en las enzimas hepáticas (59,6 %), hipoalbuminemia (50,8 %), hiponatremia (40,3 %), trastornos del tiempo de protrombina y tiempo parcial de tromboplastina (33,3 %). El tercer espacio en la forma de ascitis y efusión pleural estuvo presente en 15,7 % y 31,5 % de los pacientes respectivamente. No hubo una correlación entre el recuento de plaquetas y las manifestaciones de sangrado. Los pacientes con shock requirieron más terapia de soporte con derivados de la sangre y tuvieron un tiempo de recuperación más largo. La letalidad del estudio fue de 3,5%. El tiempo de protrombina y el tiempo parcial de tromboplastina, el sodio del cuerpo, las cifras de albúmina y el conteo de células blancas fueron predictores de la severidad del dengue. En resumen la fiebre, manifestaciones hemorrágicas, hepatomegalia, trombocitopenia y la evidencia de

extravasación de plasma (hemoconcentración, efusión pleural, ascitis o hipoproteïnemia) deben liderar la clínica de sospecha de dengue (32).

Sirivichayakul y col., llevaron a cabo un trabajo en la universidad de Bangkok (Tailandia) basado en el análisis de 9 488 niños (edad 3-14 años) quienes tenían en común un síndrome febril. En el 12,1 %, la fiebre fue consecuencia de una infección por dengue; fiebre evidenciada en 49,8%. En el 10,9% la fiebre fue consecuencia de un dengue grave. La cefalea, anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, rash, diarrea y mialgias, fueron síntomas comunes que ocurrieron en más de la mitad de los pacientes. El dengue grave tenía una alta temperatura, alta prevalencia de anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal durante varios días, diarrea, petequias, hepatomegalia, un conteo de plaquetas bajo y prueba del torniquete positiva (33).

Díaz-Quijano y col., se refieren a la trombocitopenia como un carácter distintivo del dengue y su importancia en la gravedad de los cuadros clínicos. Ellos establecen una asociación entre trombocitopenia severa (menos de 50 000 plaquetas por mm³) y la presencia de complicaciones tales como las hemorrágicas (prueba del torniquete positiva, petequias, equimosis, epistaxis, gingivorragia, hematemesis, hematuria y metrorragia), derrames en cavidades serosas y hemoconcentración. Concluyen que existe cierta asociación entre trombocitopenia y la gravedad del dengue (34).

Navarro y col., en un estudio de 98 niños en edades comprendidas entre los 5 meses y los 12 años con diagnóstico de dengue, que ingresaron al Departamento de Pediatría del Hospital Universitario de Caracas (HUC) entre diciembre de 1996 y enero de 1998 señalan que el diagnóstico se efectuó mediante la determinación de anticuerpos IgM específicos empleando la prueba de ELISA. Señalan como principales síntomas: fiebre, cefalea, dolor abdominal y vómitos (35).

La fiebre identifica el inicio de la enfermedad y en la situación hiperendémica que presenta el dengue en Venezuela facilita su reconocimiento. En cuanto a otros síntomas, su referencia depende de la edad de los pacientes; así la cefalea y el dolor abdominal fueron mencionados por los escolares mientras que la hiporexia, decaimiento general y somnolencia fueron observados en lactantes menores. Entre los signos llama la atención el porcentaje elevado de petequias y la hepatomegalia (35).

Los principales índices para lograr la diferenciación del dengue, del dengue grave fueron los antecedentes de fiebre persistente, las

referencias de hemorragia, la hemoconcentración, las transaminasas elevadas, disminución de albúmina sérica y la trombocitopenia.

Rodríguez y col., hacen el estudio de 22 niños (rango de 9 meses a 11 años de edad) que ingresaron al Servicio de Pediatría Médica Infecciosa del HUC con diagnóstico presuntivo de dengue hemorrágico, lo cual se corroboró en la prueba de ELISA. Las manifestaciones clínicas fueron: la fiebre constante, dolor abdominal, vómitos, exantema, adenomegalias y petequias. En la mayoría de los pacientes se demostró hemoconcentración, leucopenia y linfocitosis. Mediante imágenes se puso en evidencia derrame pleural y colección líquida en peritoneo. Los pacientes con el tratamiento de soporte (hidratación con soluciones electrolíticas, concentrado de plaquetas y antipiréticos) evolucionaron satisfactoriamente (36).

De acuerdo a Natera el compromiso hepático en el dengue grave es frecuente con afección severa en el 9 %, con una mayor elevación de aspartato-aminotransferasas que la alanino-aminotransferasas. El género masculino, la fiebre bifásica y la estancia hospitalaria prolongada predominaron en afección severa. Recomendaciones: en áreas endémicas del dengue, considerar dengue grave en niños con insuficiencia hepática aguda y predominio de aspartato-aminotransferasas sobre alanino-aminotransferasas. Iniciar precozmente medidas terapéuticas para encefalopatía de origen hepática en pacientes con afección hepática por dengue grave y con fiebre bifásica (37).

CLASIFICACIÓN DEL DENGUE DE ACUERDO A LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS)

La clasificación recomendada por la Organización Mundial de la Salud en el 2009 (38) es la llamada "clasificación revisada que establece dos variedades de la enfermedad: dengue y dengue grave".

Debemos considerar en la clasificación el dengue sin signos de alarma, dengue con signos de alarma y dengue grave (2).

El llamado dengue con signos de alarma es parte de la variedad clínica del dengue, pero se describe aparte por la extrema importancia de su conocimiento para decidir la conducta terapéutica y la prevención del dengue grave (2).

- a) Dengue sin signos de alarma.
- b) Dengue con signos de alarma.
- c) Dengue grave.

a) Dengue sin signos de alarma

Fase febril

En esta etapa, la clínica puede ser muy florida

y típica en los adultos e incluye:

- Fiebre alta y repentina que puede ser bifásica (dura de 2 a 7 días).
- Enrojecimiento facial
- Eritema generalizado
- Dolor corporal generalizado
- Mialgias
- Artralgias
- Cefalea
- Dolor retro-ocular
- Odinofagia
- Hiperemia conjuntival

Anorexia, náuseas y vómitos son comunes. En la fase febril temprana, puede ser difícil distinguir clínicamente el dengue de otras enfermedades febriles agudas (39). Una prueba de torniquete positiva en esta fase aumenta la probabilidad del dengue (40). Además, estas características son indistinguibles entre los casos de dengue y los de dengue grave. Por tanto la vigilancia de los signos de alarma y de otros parámetros clínicos es crucial para el reconocimiento de la progresión a la fase crítica. En los niños puede haber escasos síntomas y la enfermedad manifestarse como un síndrome febril inespecífico.

b) Dengue con signos de alarma

Fase crítica

Cuando la fiebre baja, el paciente con dengue puede evolucionar a la mejoría y recuperarse de la enfermedad o presentar deterioro clínico y manifestar signos de alarma (41). Los signos de alarma son el resultado de un incremento de la permeabilidad capilar y marca el inicio de la fase crítica.

Los signos incluyen:

Dolor abdominal intenso, no se asocia con la hepatomegalia de aparición brusca durante la fase crítica del dengue. Se considera que el dolor es reflejo asociado a una gran cantidad de líquido extravasado hacia las zonas pararenales que irritan los plexos nerviosos presentes en la región retroperitoneal.

Vómitos persistentes que contribuyen a la hipovolemia. El vómito frecuente es considerado como un signo clínico de severidad.

Acumulación de líquidos: puede manifestarse por derrame pleural, ascitis o derrame pericárdico y se detecta clínicamente por imágenes sin que se asocie a dificultad respiratoria ni a compromiso hemodinámico, en cuyo caso se clasifica como dengue grave.

Sangrado de mucosas: puede presentarse en encías, nariz, vagina, tracto digestivo o riñón.

Alteración del estado de conciencia: puede presentarse irritabilidad o somnolencia (letargo).

Hepatomegalia: el hígado se palpa por debajo

del reborde costal.

Aumento progresivo del hematocrito, concomitante con la disminución progresiva de las plaquetas.

Los pacientes que mejoran después de ceder la fiebre, se consideran casos de dengue sin signos de alarma.

c) Dengue grave

Las variedades graves de dengue se definen por uno o más de los siguientes criterios:

- a) Choque por extravasación del plasma, acumulación del líquido con dificultad respiratoria o ambos.
- b) Sangrado profuso que sea considerado clínicamente como importante.
- c) Compromiso de órganos y sistemas.

Por lo general cuando disminuye la fiebre, si se incrementa la permeabilidad vascular y la hipovolemia empeora, puede producirse shock. Esto ocurre con mayor frecuencia al cuarto o quinto día de la enfermedad y casi siempre precedido por los signos de alarma. Durante la etapa inicial del shock existen mecanismos de compensación que mantienen la presión arterial sistólica, también se producen taquicardia y vasoconstricción periférica, con reducción de la perfusión cutánea con retraso del llenado capilar. Los pacientes en estado de shock por dengue a menudo permanecen conscientes. Si persiste la hipovolemia, la presión diastólica se mantiene lo cual resulta en una disminución de la presión del pulso y la presión arterial media. En estadios más avanzados ambas descienden hasta desaparecer. El shock y la hipoxia prolongada pueden conducir a insuficiencia orgánica múltiple (2). Las hemorragias graves son de múltiples causas: factores vasculares, desequilibrio entre coagulación, fibrinólisis y trombocitopenia, entre otros. Cuando se produce un sangrado mayor, casi siempre se asocia a un shock profundo en combinación con hipoxia y acidosis que pueden conducir a falla orgánica múltiple y coagulopatía de consumo.

Pueden presentarse fallas orgánicas: insuficiencia hepática, encefalitis, miocarditis, incluso en ausencia de extravasación grave del plasma o shock. Este compromiso serio de órganos es por sí solo un criterio de dengue grave. La manifestación clínica es semejante a la afectación de estos órganos cuando se produce por otras causas. Tal es el caso de la hepatitis grave por dengue en la que el paciente puede presentar, aumento exagerado de las enzimas y trastornos de la coagulación (42,43).

La miocarditis por dengue se expresa por bradicardia e inversión de la onda T (44). El

compromiso del sensorio se manifiesta por convulsiones y trastornos de la conciencia (45).
DIAGNÓSTICO

En el dengue como en todas las enfermedades tropicales, el diagnóstico se efectúa de una manera integral, considerándose en primer lugar las manifestaciones clínicas del paciente consultante. El médico debe interpretarlas y ordenar de manera jerárquica para emitir un *diagnóstico clínico*, el cual debe relacionarse con la procedencia del paciente y sus antecedentes de permanencia en áreas endémicas de esta arbovirosis para formular un *diagnóstico epidemiológico*. El razonamiento clínico más los antecedentes epidemiológicos conducen a la presunción diagnóstica o diagnóstico presuntivo que culmina con las pruebas bioanalíticas necesarias para el diagnóstico definitivo, de *certeza* o *etiológico*.

El diagnóstico de certeza se efectúa mediante el aislamiento del virus de la sangre, por inoculación al mosquito vector o por técnicas de cultivo en células de mosquito o por técnicas de cultivos en células de mosquitos o vertebrados (46,47), para después proceder a la identificación del serotipo correspondiente, mediante la técnica de anticuerpos monoclonales específicos.

Por medio de la reacción en cadena de la polimerasa se pueden detectar secuencias del ácido nucleico específico del virus.

Pinheiro y col., en Brasil emplean para la detección del virus del dengue el procedimiento con transcriptasa reversa (48).

Como procedimientos auxiliares para el diagnóstico pueden utilizarse las pruebas serológicas: inhibición de la hemaglutinación, fijación del complemento, ELISA para anticuerpos IgM e IgG (49), anticuerpos fluorescentes y anticuerpos de neutralización. La presencia de anticuerpo IgM que denota infección actual o reciente, suele detectarse entre el sexto y séptimo día después de comenzar la enfermedad. La duración de este anticuerpo es de aproximadamente de 90 días.

Díaz-Quijano y col., emplearon el procedimiento de ELISA para detectar IgM específica en el suero de personas en regiones endémicas (50). La sensibilidad de la prueba fue de 29,9 %, especificidad de 99,1 %, el valor predictivo positivo fue de 96,2 % y el valor predictivo negativo de 65,6 %. De estos resultados deriva que la prueba soporta el diagnóstico de dengue en áreas endémicas, con alto grado de certeza, un resultado negativo requeriría estudios complementarios (50).

Paudel y col., emplean en el diagnóstico en etapas tempranas de la enfermedad, un

procedimiento SYBR® que es de bajo costo y rápido en resultado. La sensibilidad y especificidad es de 84 % y 66 % respectivamente (51).

Se define como caso de dengue a una persona con diagnóstico clínico y epidemiológico sugestivo de la enfermedad y la confirmación del laboratorio, basados en los siguientes criterios: a) aislamiento del virus en suero o muestras de tejido en material de autopsia; b) seroconversión de negativo a positivo o un cambio en cuatro veces el valor de dos muestras de suero, tomadas en la fase inicial de la enfermedad y en la convalecencia; demostración del antígeno viral en muestra de tejido de autopsia por un inmunofluorescencia o por análisis inmunocitoquímico (52).

Para ilustrar el diagnóstico integral de dengue se describe un paciente representativo. Paciente masculino de 9 meses de edad quien consulta al Hospital Universitario de Caracas (HUC) por presentar fiebre y vómitos de cinco días de evolución. La fiebre de 40 °C era continua, se atenuaba con la administración de acetaminofén y tenía seis picos diarios.

CASO CLÍNICO

Motivo de consulta “Fiebre y vómitos”

Enfermedad actual

Inicia enfermedad el día 3 de enero con fiebre de 40 °C atenuada parcialmente con acetaminofen, en número de 6 ganchos al día concomitantemente decaimiento. Consulta a centro de salud donde realizan laboratorios y egresan con diagnóstico de “bacteremia oculta” en tratamiento con ceftriaxone VIM (cumple solo 1 dosis) persiste febril y para el día 5 de enero se asocia eritema conjuntival, edema en miembros inferiores y exantema generalizado, el día 7 de enero se asocian vómitos de contenido alimentario en número 2-3 y por persistir febril acude al HUC, donde posterior a evaluación se decide su ingreso.

Inmunizaciones

BCG, pentavalente 3 dosis, polio 3 dosis. No trae tarjeta de vacunaciones

Antecedentes personales

Niega: asma, quirúrgicos, alérgicos, hospitalizaciones previas y traumatismos diversos.

Socioeconómicos y epidemiológicos

Casa alquilada. Piso cemento, paredes de bloques, techo de zinc. Habitaciones: 3; baños: 1; adultos: 3; niños: 1; agua interdiaria; aseo 7/7; luz 7/7. Tosedor crónico: no; fumador intradomiciliario: no; quema de basura: no; mascotas: 1 (perro); refiere macetas con aguas estancadas. Graffar: 5

Examen físico: Peso: 11,7 kg. P/E: p97. Talla: 68 cm T/E: p10-p50. FC: 110x'. FR: 36x'.

TA: 90/ 62 mmHg.

Paciente en regulares condiciones generales, febril, hidratado. Piel blanca, turgor y elasticidad conservadas, llenado capilar <2seg, eritrodermia generalizada, prueba del torniquete positiva (+). Cabeza no se palpan deformidades ni tumoraciones. Tórax simétrico, normo expansible, ruidos respiratorios con disminución en base pulmonar derecha, sin agregados. Cardiovascular: Ruidos cardíacos regulares y rítmicos, sin soplos. Abdomen globoso, blando, deprimible, no doloroso, sin visceromegalias, ruidos hidroaéreos presentes. Genitales externos sin alteraciones. Miembros: edema en miembros inferiores. Neurológico: llanto fácil que calma en brazos de la madre, activo, reactivo, sin déficit ni focalización.

Exámenes bioanalíticos

Glóbulos blancos (GB) 9 700/mm³; neutrófilos (NE) 43 %; linfocitos (LY) 51 %; monocitos (MO) 3 %; eosinófilos (EO) 1%; hemoglobina (Hg) 11,9 g/dL; hematocrito (Hto) 31 %; plaquetas (P) 20 000/mm³; velocidad de sedimentación globular (VSG) 4; tiempo de protrombina (PT) 13; tiempo de tromboplastina (PTT) 38; fibrinógeno (Fb) 332 mg/dL; urea 10 mg/dL; glicemia (Gli) 107 mg/dL; creatinina (CR) 0,45 mg/dL; sodio (Na) 133 mEq/L; potasio (K) 5 mEq/L; cloro (Cl) 104 mEq/L; proteínas totales (PrT) 5,2 g/dL; albúmina (Alb) 2,9 g/dL; globulinas (Glo) 2,3 g/dL; aspartato-amino-transferasa (AST) 422 U/L; alanino-amino-transferasa (ALT) 108 U/L.

Imágenes: Rx de tórax: Se evidencia infiltrado parahiliar bilateral difuso con imagen compatible con derrame pleural en base derecha. Ecosonograma abdominal: hepatoesplenomegalia, edema perivesicular, moderado líquido libre de localización perihepática y en fondo de saco pararenal.

Evolución:

Dom 8. Presenta un solo gancho febril de 38,5 °C. Edema bipalpebral y en miembros inferiores.

GB 6,7/mm³; NE 48 %; LY 46%; MO 4,2 %; Hg 12,4 g/dL; Hto 36 %; P 18 000/mm³

Lun 9. Afebril; persiste edema. Hígado palpable a 2 cm por debajo del reborde costal derecho. Disminución de ruidos respiratorios en ambas bases pulmonares a predominio derecho. Rx tórax: Se evidencia derrame pleural derecho y reacción pleural de 2 cm.

GB 12 800 mm³; NE 42 %; LY 41 %; MO 15 %; Hg: 10,4 g/dL; Hto 29 %; P 23 000/mm³;

PT 20; Fib 108 mg/dL; PTT 75; Alb 2,4 g/dL; AS: 11.124 U/L; ALT 4.211 U/L. Se decide transfundir plasma fresco congelado. Se plantea descartar otras infecciones virales por compromiso hepático. Se solicita serología para CMV, EB, hepatitis.

Mar 10. Paciente afebril, persiste edema. Se

solicita control de transaminasas.

GB: 21 100/mm³; NE 33 %; LY 64 %; MO 2 %; Hg 9,5 g/dL; Hto 28 %; P 45 000/mm³; PT 18; Fib 113 mg/dL; PTT 58; Alb 2,4 g/dL; AST 7 685 U/L; ALT 2 686 U/L.

Mie 11. Reaparece fiebre, 2 ganchos febriles en horas de la tarde. Edema sin cambios. Hemocultivo (-); GB 14 500/mm³; NE 29 %; LY 51 %; MO 19 %; Hg 8,8 g/dL; Hto 25 %;

P 80 000/mm³; PT 17; Fib 177 mg/dL; PTT 61; Alb 2,1 g/dL; AST 2 574 U/L; ALT 1 184 U/L; amonio 49 µg/dL; HAV IgM (-); IgG(+); Se inicia lactulosa. Se decide colocar dosis de albumina 0,5 g/kg más furosemida.

Jue 12. Dos ganchos febriles en la tarde. Disminuyen edemas

Alb 2,9 g/dL; AST 1 611 U/L; ALT 1.135 U/L; Gli 98 mg/dL. Se cumple segunda dosis de albúmina.

Vie 13. Persiste febril, con disminución marcada de los edemas. Luce en mejores condiciones generales. Serologías HIV, HBV y HCV (-); amonio 23 µg/dL; GB 14 400/mm³; NE 27 %; LY 59 %; MO 11 %; P 129 000/mm³; Hg 8,7 g/dL; Hto 26 %; PT 15; Fib 223 mg/dL; PTT 37. Se recibe serología Dengue IgM (+)

Sab. 14. Solo un gancho febril en la mañana.

Dom. 15. Afebril y en condiciones generales estables.

Lun. 16. Por mejoría clínica se decide alta. Alb 3,8 g/dL; AST 135 UI/L; ALT 466 UI/L.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Incluye una serie de enfermedades clínica y epidemiológicamente importantes de entidades de etiología viral, algunas de ellas transmitidas por artrópodos (arbovirosis): fiebre amarilla, encefalitis equina venezolana, encefalitis equina oriental, encefalitis equina occidental mayaro, fiebre del Nilo occidental, etc.

En la fase febril del dengue se debe establecer el diagnóstico diferencial con:

- Enfermedad tipo influenza; influenza, mononucleosis infecciosa y citomegalovirus.
- Enfermedades eruptivas; rubeola, sarampión, escarlatina, infección meningocócica, rickettsiosis, erlichiosis, etc.
- Enfermedades diarreicas por protozoarios, bacterianas y virales.
- Enfermedades con manifestaciones neurológicas: meningoencefalitis y encefalitis.

En la fase crítica de diagnóstico diferencial del dengue se debe plantear con infecciones adquiridas en el trópico:

- Paludismo, fiebre tifoidea, hepatitis (A, B, C, D, E, G).
- Neoplasias: leucemia y linfomas.

En los casos de dengue grave en el diagnóstico

diferencial se deben considerar especialmente las entidades que causan hemorragias unas de ellas transmitidas por artrópodos y otras por roedores. Entre las primeras debemos mencionar: la fiebre amarilla, fiebre hemorrágica Omsk (Flaviviridae), la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo (*Bunyaviridae*), fiebre de Chikungunya (*Togaviridae*), encefalitis japonesa, etc.

Dentro de los virus que causan fiebre hemorrágica transmitida por roedores se incluyen:

- Fiebre hemorrágica africana (virus Ébola)
- Fiebre hemorrágica argentina (virus Junín)
- Fiebre hemorrágica boliviana (virus Machupo)
- Fiebre hemorrágica brasileña (virus Sabia)
- Fiebre hemorrágica venezolana (virus Guanarito)

Otras enfermedades con las que debe plantearse el diagnóstico diferencial del dengue son:

- Abdomen agudo
- Cetoacidosis diabética
- Leucopenia y trombocitopenia
- Alteraciones de plaquetas (púrpura)
- Falla renal
- Dificultad respiratoria
- Lupus eritematoso sistémico
- Anemias hemolíticas (2)

TRATAMIENTO

Para el tratamiento adecuado del dengue se deben considerar diversos aspectos:

- a) Examen clínico completo
- b) Antecedentes epidemiológicos
- c) Investigación que incluye pruebas de laboratorio de rutina y específicas para dengue

Una vez efectuado el diagnóstico debe seguir con una evaluación y la clasificación de la fase evolutiva para luego, después del análisis anterior establecer el tratamiento de acuerdo a la etapa evolutiva.

En el dengue no existe terapia específica ya que la enfermedad es autolimitada. Se aconseja reposo en cama; si los pacientes lo toleran y han orinado por lo menos una vez cada seis horas suministrar volúmenes adecuados de líquido por vía oral, control adecuado de la fiebre con acetaminofén y medidas físicas. La aspirina está contraindicada por la posibilidad de desencadenar alteraciones hemorrágicas. Los pacientes ambulatorios deben evaluarse diariamente y se les debe practicar un hemograma cada 48 horas (1,53).

Dengue sin signos de alarma. Se debe estimular la ingestión líquida por vía oral. Si el paciente está deshidratado, comenzar la terapia con líquidos intravenosos (soluciones salinas o lactato de Ringer). Iniciar la vía oral lo más pronto

posible. Mantener control clínico y de laboratorio.

- a) Curva de temperatura
- b) Volumen de líquidos ingeridos o infundidos y perdidos
- c) Diuresis: volumen y frecuencia
- d) Signos de alarma
- e) Hematocrito, recuento de plaquetas y leucocitos

Pacientes con signos de alarma. El objetivo es prevenir el shock. Los puntos a considerar son:

- a) Hemograma completo
- b) Administrar inmediatamente soluciones cristaloides, solución salina o lactato de Ringer
- c) Vigilancia estricta de signos vitales
- d) Diuresis
- e) Control de glicemia cada 12 o 24 horas

Tratamiento del shock.

El shock hipovolémico que resulta de la fuga de plasma por incremento de la permeabilidad vascular mejora con la administración de oxígeno y la reposición rápida (bolos) de soluciones electrolíticas. En casos más graves de shock habrá que recurrir al plasma o a los expansores del mismo. El incremento del hematocrito a pesar de la administración de líquidos intravenosos, denota la necesidad de usar plasma fresco congelado o soluciones coloidales (54).

Si el paciente no mejora, evaluar nuevamente su condición hemodinámica (OPS).

- Valore la función de bomba
- Valore las condiciones médicas concomitantes (cardiopatías, neuropatías, nefropatías, etc.)
- Valore la acidosis persistente
- Pueden necesitarse otros bolos de soluciones hidratantes. La velocidad y el volumen de cada bolo debe valorarse de acuerdo a la respuesta clínica. Los líquidos recomendados para la reanimación incluyen:

- Soluciones cristaloides; solución salina al 0,9 % (no utilizar grandes volúmenes porque pueden llevar a la acidosis hiperclorémica); lactato de Ringer, es la solución conveniente para completar el tratamiento después que se ha usado la solución salina 0,9 %.
- Soluciones coloides; los coloides son soluciones formadas por gelatina y dextran, son la opción preferida si la presión arterial debe ser restablecida urgentemente. Se ha demostrado que los coloides son superiores para recuperar el índice cardíaco y reducir el hematocrito más rápidamente que los cristaloides (55).

Si se produce una disminución súbita del hematocrito, que no esté acompañada de mejoría del paciente se debe pensar que ha ocurrido una hemorragia, en estos casos se debe transfundir glóbulos rojos (5 a 10 mL/kg de peso).

Tratamiento de las complicaciones

hemorrágicas.-

Se deben practicar transfusiones de sangre tan pronto como se sospeche o se compruebe una hemorragia grave (56). Sin embargo, la transfusión debe hacerse con cuidado para evitar el riesgo de una sobrecarga hídrica (OPS).

Otras complicaciones del dengue:

- Hiperglicemia
- Hipoglicemia
- Alteraciones de electrolitos
- Desequilibrio ácido-básico
- Infecciones concomitantes
- Tratamiento de soporte. Incluye:
- Hemodiálisis
- Empleo de fármacos vasopresores inotrópicos
- Tratamiento de la insuficiencia de órganos
- Tratamiento de las alteraciones cardíacas

PREVENCIÓN

Recomendaciones de (OMS-OPS)

- Educar a la población respecto a medidas personales tales como eliminación de los hábitats de las larvas de mosquitos y protección contra la inoculación del mosquito: mosquiteros, telas metálicas en las ventanas y puertas de las casas o viviendas, el uso de insecticidas y repelentes de mosquitos.
- Encuestas en las localidades para precisar la densidad de la población de mosquitos vectores, identificar los hábitats de larvas, fomentar y poner en práctica programas para su eliminación.
- Control del paciente de los contactos y el ambiente.
- Notificación a la autoridad de salud.
- Aislamiento pertinente para la sangre. Evitar el acceso de los mosquitos de actividad diurna a los pacientes hasta que ceda la fiebre colocando un mosquitero alrededor de la cama del enfermo.
- Investigación de los contactos y la fuente de infección (7).
- La precaución continua, basándose en la educación para la salud y con la participación conjunta de vecinos y autoridades sanitarias. Lo relevante es evitar la inoculación del vector (*Aedes aegypti*), a la fuente de infección (persona enferma), hasta la susceptible (persona sana).
- Cada persona debe estar consciente del problema y tratar de resolverlo por sí mismo y no esperar por el auxilio de las autoridades sanitarias.
- Considerando los grandes avances endo-epidémicos de la enfermedad en el área intertropical geográfica es por lo cual se ha logrado en avances preventivos y terapéuticos.

- Se sigue con los mismos esquemas de tratamiento: el reposo, antipiréticos, soluciones electrolíticas, el empleo de hemoderivados y a la espera de una vacuna que no acaba de materializarse (52).

Halstead afirma que el dengue continúa siendo un riesgo muy grande para la salud de los viajeros. Se considera hoy en día al dengue grave (hemorragia) como la fiebre hemorrágica más destacada del mundo y la arbovirosis con mayor distribución geográfica conocida (57).

El dengue tiene relevancia como enfermedad que se adquiere en los movimientos migratorios poblacionales que afectan a los países industrializados, con conflictos bélicos y económicos; centralizar a lo que se conoce en la actualidad como la globalización de las enfermedades infecciosas (58). El dengue siempre desconocerá las fronteras geográficas.

CORRESPONDENCIA

Cátedra de Medicina Tropical. Instituto de Medicina Tropical
Universidad Central de Venezuela. Ciudad Universitaria
Los Chaguaramos. Caracas.
Teléfono: 0212 – 6053636
Correo electrónico: mariantonia.delaparte@gmail.com

REFERENCIAS

1. Reyes Romero H, Navarro Rojas P, Reyes Barrios H. Dengue. En: Medicina Tropical y Enfermedades del Viajero. Primera reimpresión. Universidad Central de Venezuela. Consejo de desarrollo Científico y Humanístico. Coordinación editorial. Yandra Araujo. Caracas 2013.p.59-83.
2. Organización Panamericana de la Salud. Dengue. Guías de la atención para enfermos en la región de las Américas. La Paz, Bolivia. 2010 – Monografía N°6. OPS. Washington.
3. Vanwambeke SO, Van Benthem B, Khantikul N, Burghoorn-Maas C, Panart K, Oskam L, et al. Multilevel analysis of spatial and temporal determinants for dengue infections. Intern J Health Geographics. 2006;48:13-16.
4. Gubler D. The changing epidemiology of yellow fever and dengue 1990 to 2003: Full circle? Comp Immunol Microbial Infect Dis. 2004;27:319-330.
5. Reyes H, Navarro P, Labiosa M. Dengue: endemo-epidemia venezolana. Rev Fed Med Venez. 2002;10:1-44.
6. Reyes H, Navarro P. Dengue. En: Enfermedades infecciosas virales. Caracas: Disinlimed C.A; 1990.p.283-295.
7. Asociación Estadounidense de Salud Pública. Dengue. En: Ditegmann, editor. El control de las enfermedades transmisibles. 18ª edición. Washington. 2005.p.105-109.
8. Rigau-Pérez JG, Ayala-López A, Vorndam AV, Clark GG.

- Dengue Activity in Puerto Rico. During an Interpidemic Period (1995-1997). *Am J Trop Med Hyg.* 2001;64:75-83.
9. Jelinik T. Dengue Fever in International Travelers. *Clin Infect Dis.* 2000;31:144-147.
10. Kay B. Dengue vector surveillance and control. *Open Infect Dis* 1999;12:425-432.
11. Vezeille M, Rosen L, Morrison L, Taillou A. Low oral receptivity for dengue tipo 2 virus of *Aedes albopictus* from Southeast Asia Compared with that of *Aedes aegypti*. *Am J Trop Med Hyg.* 2003;68:203-208.
12. Gubler S. *Aedes albopictus* in Africa. *Lancet Infect Dis.* 2003;3:751-752.
13. Kittayapong P, Strickman D. Distribution of container-inhabiting *Aedes* larval (Diptera: culicidae) at a dengue focus in Thailand. *J Med Entomol.* 1993;30:601-606.
14. Reinert J, Harbach R, Kitching I. Phylogeny and classification of *Aedes* (Diptera: Culicidae) based on morphological characters of all life stages. *Zool J Linn Soc.* 2004;142:289-368.
15. Bonizzoni M, Dunn W, Campbell C, et al. Strain Variation in the transcriptome of the Dengue Fever Vector, *Aedes aegypti*. *Bethesda.* 2012;2:103-114.
16. Sharma A, Charles K, Chadee D, Teelucksingh S. Dengue Hemorrhagic Fever in Trinidad and Tobago: A case for a conservative approach to platelet transfusion. *Am J Trop Med Hyg.* 2012;86:531-535.
17. Chakravarti A, Arora R, Luxemburger C. Fifty years of dengue in India. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2012;106:273-282.
18. Mendez J, Usme-Ciro J, Domingo C, et al. Phylogenetic reconstruction of dengue virus type 2 in Colombia. *Viral J.* 2012;9:64-68.
19. Hotez P, Savioli L, Fenwick A. Neglected tropical diseases of the Middle East and North Africa: review of their prevalence, distribution and opportunities for control. *PLOS Negl Trop Dis.* 2012;6:1475-1485.
20. Chaturvedi V. Tumor necrosis factor and dengue. *Indian J Med Res.* 2006;123:11-14.
21. Shakibaci M, Schulze-Tanzil G, Takada Y, Aggarwal B. Redox regulation of apoptosis by members of the TNF super family. *Antioxid Redox Signal.* 2005;7:482-496.
22. Chaturvedi UC, Agarwal R, Elbishbishi EA, Mustafa AS. Cytokine cascade in dengue hemorrhagic fever: Implications of pathogenesis. *FEMS. Immunol Med Microbial.* 2000;28:183-188.
23. Chaturvedi U, Shrivastava R. Dengue hemorrhagic fever. A global challenge. *Indian J Med Microbial.* 2004;22:5-6.
24. Vitarana T, Wilhana N, Gunasekera C. Elevated tumour necrosis factor in dengue fever and dengue hemorrhagic fever. *Ceylon Med J.* 1994;36:63-65.
25. Chaturvedi U, Elbishbishi E, Argawal R, et al. Sequential production of cytokines by dengue virus-infected human peripheral blood leucocyte cultures. *J Med Viral.* 1999;59:335-340.
26. Chaturvedi U, Nagar R, Shrivastava R. Dengue and dengue hemorrhagic fever: Implications of host genetics. *FEMS. Immunol Med Microbial.* 2006;49:212-216.
27. Matsuda T, Almasan A, Tomita M, et al. Dengue virus-induced apoptosis in hepatic cells is partly by Apo 2 ligand/tumour necrosis factor related apoptosis-inducing ligand. *J Gen Viral.* 2005;86:1055-1065.
28. Llewellyn B, Takasaki T, Kurane I. In vitro assessment of human endothelial cells permeability: Effects inflammatory cytokines and dengue virus infection. *J Virol Methods.* 2004;121:171-180.
29. Lateef A, Fisher D, Tambyah P. Dengue and relative bradycardia. *Emerg Infect Dis.* 2007;13:650-651.
30. Kalayanaroj S. Early clinical and laboratory indicators of acute dengue illness. *J Infect Dis.* 1997;176:313-321.
31. Méndez A, González G. Fiebre hemorrágica dengue en niños: diez años de experiencia clínica. *Biomédica.* 2003;23:180-193.
32. Joshi R, Baid V. Profile of dengue patients admitted to tertiary care hospital in Mumbai. *Turk J Pediatr.* 2011;53:626-631.
33. Sirivichayakul C, Limkittikul K, Chantavanich P, et al. Dengue Infection in Children in Ratchaburi, Thailand: A Cohort Study. II Clinical Manifestations. *PLOS Negl Trop Dis.* 2012;6:1520-1528.
34. Díaz-Quijano F, Villar-Centeno L, Martínez-Vega R. Complications associated to severe thrombocytopenia in patients with dengue. *Rev Med Chile.* 2006;134:167-173.
35. Navarro P, Garrido E, Collazo P, et al. Vigilancia del dengue como enfermedad emergente en el Hospital Universitario de Caracas. *Antib e Infec.* 2000;8:21-24.
36. Rodríguez H, Rodríguez N, Navarro P. Vigilancia del dengue hemorrágico en niños atendidos en el Hospital Universitario de Caracas. *INFORMED* 2005;7:469-473.
37. Natera I. Hepatitis. Hepatitis severa e insuficiencia hepática en niños con dengue hemorrágico. *Hospital Universitario de Caracas. Bol Venez Infectol.* 2011;22:65-66.
38. TDR/WHO. Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. Third edition. WHO 2009:1.146.
39. Campagno D, Miagostovich M, Sequeira M, La Cunha R. Etiology of exanthema in children in a dengue endemic area. *J Pediatr.* 2006;82:354-358.
40. Phoung C. Evaluation of the World Health Organization standard tourniquet test in the diagnosis of dengue infection in Vietnam. *Trop Med Int Health.* 2002;7:125-132.
41. Rigand J, Laufer M. Dengue related deaths Puerto Rico, 1992-1996. Diagnosis and clinical alarm signals. *Clin Infect Dis.* 2006;42:1241-1246.
42. Chongsawar V, Hutagalung Y, Provarean Y. Liver function test results and outcomes in children with acute liver failure due to dengue infection. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2009;40:47-53.
43. Souza L, Alves J, Nogueira, et al. Aminotransferase changes and acute hepatitis in patients with dengue fever: analysis of 1585 cases. *Braz Infect Dis.* 2004;8:156-163.
44. Salgado D, Eltit J, Mansfield A, et al. Heart and skeletal muscle are forget of dengue virus infection. *Pediat Infect Dis.* 2010;29:238-242.
45. Kularatne S, Pathirage M, Gunasena S. A case series of dengue fever with altered consciousness and electroencephalogram changes in Sri Lanka. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2008;102:1053-1054.
46. Rosen L, Gubler D. The use of mosquitoes to detect and propagate dengue viruses. *Am J Trop Med Hyg.* 1974;23:1153-1160.
47. Gubler D, Kuno G, Sather G, et al. Mosquito cell cultures and specific monoclonal antibodies in surveillance for dengue viruses. *Am J Trop Med Hyg.* 1984;33:158-165.
48. Pinheiro V, Tadei W, Barros P et al. Detection of dengue virus serotype 3 by reverse transcription polymerase chain reaction in *Aedes aegypti*. (Diptero. Culicidae), captured in Manaus, Amazonas Mem Inst Oswaldo Cruz.

- 2005;100:833-839.
49. Chungue E, Marche G, Pichart R, et al. Comparison of immunoglobulin G enzyme linked immunosorbent assay (IgG ELISA) and hemagglutination inhibition (HI) test for detection of dengue antibodies. Prevalence of IgG-ELISA antibodies in Thaiti. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1989;83:708-711.
 50. Díaz-Quijano A, Martínez-Vega A, Ocazonez E, Villar-Centeno L. Evaluation of IgM determination in acute serum diagnosis of dengue in an endemic area. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2006;24:90-92.
 51. Pandel D, Jarman R, Limtittul K, et al. Comparison of real time SYBR green dengue assay with real time tagman RT-PCR dengue assay and the conventional nested PCR for diagnosis of primary and secondary dengue infections. *N Am J Med Sci.* 2011;3:478-485.
 52. CDC, Case definition for infections conditions under public health surveillance. *MMWE.* 1997;46(NRR-10):45-46.
 53. Harris E. Fluid intake and decreased risk for hospitalization for dengue fever. *Emerg Infect Dis.* 2003;9:1003-1006.
 54. Reyes H, Navarro P, Reyes H (h), Rodríguez C. Dengue. Monografía. Caracas. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela. 2006:10.
 55. Wills BA. Comparison of three fluid solutions for resuscitation in dengue shock syndrome. *N Engl J Med.* 2005;353:877-879.
 56. Lum L. Preventive transfusion in dengue shock syndrome, is it necessary? *J Pediat.* 2003;143:682-684.
 57. Radatovic S, Graninger W, Muller C, et al. Dengue hemorrhagic fever in a British Velers. *Guide Jam Acad Dermatol.* 2002;46:430-443.
 58. Gusmulak B, MacPherson D. Globalization of infectious disease. The impact of migration. *Clin Infect Dis.* 2004;38:1742-1748.

Fiebre amarilla

Heberto Reyes Romero*, Pedro Navarro Rojas**, Ana Rolo Álvarez***, Ardel Romero Pabón****, María de la Parte Pérez*****, Heberto Reyes Barrios*****

Universidad Central de Venezuela. Facultad de Medicina. Escuelas Luis Razetti (Cátedra de Pediatría Médica B y Medicina Tropical), Escuela de Enfermería (Cátedra de Microbiología), Servicio de Radiología e Imaginología, Hospital Vargas de Caracas.

RESUMEN

La fiebre amarilla representa a una de las fiebres hemorrágicas que se adquieren en Venezuela y a una de las cuatro arbovirosis endémicas que tenemos. Revisando la literatura médica nacional e internacional, se actualizan aspectos relevantes de esta endemia rural. Se mencionan en la etiología las características del agente viral, que tiene ARN como componente primordial de su genoma. En la epidemiología, se menciona su prevalencia en el continente americano y africano y se evalúa su modo de transmisión. En la patogenia y la anatomía patológica se describe al hígado como órgano blanco de la infección. Se destacan en las manifestaciones clínicas los trastornos hemorrágicos y de la coagulación sanguínea. El diagnóstico como en Medicina Tropical, corresponde a un diagnóstico integral: la clínica, en primer lugar, asociada a la epidemiología y a la etiología de la enfermedad. Se establece diagnóstico diferencial con otras entidades relacionadas. El tratamiento es de soporte y en terapia intensiva. Se concluye con la profilaxis, evaluando la utilidad que sigue teniendo la vacunación.

Palabras clave: Fiebre amarilla, arbovirosis, fiebres hemorrágicas, enfermedades infecciosas virales.

INTRODUCCIÓN

La fiebre amarilla es una enfermedad infecciosa viral de alta letalidad por ser una fiebre hemorrágica. Afecta aproximadamente a 200 000 personas en el planeta y resulta en un estimado de 30 000 muertes cada año (WHO) (1).

*Profesor titular. Cátedra de Pediatría Médica B. Escuela Luis Razetti. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela (UCV).

**Profesor titular. Cátedra de Medicina Tropical. Escuela Luis Razetti. Facultad de Medicina. UCV.

***Estudiante 4º Año de Medicina. Cátedra de Medicina Tropical. Escuela Luis Razetti. Facultad de Medicina. UCV.

SUMMARY

The yellow fever represents one of the hemorrhagic fevers that can be acquired in Venezuela and one of the four endemic arbovirosis we have. By reviewing the national and international medical literature, relevant aspects of this endemic rural disease have been updated. In the etiology, several characteristics of the virus are mentioned; including the RNA as a primordial component of its genome. In the epidemiology, its prevalence on the African and American continents is mentioned, and the transmission mode is evaluated. In the pathogenesis and pathological anatomy, the liver is described as the primary organ of infection. Bleeding and blood clotting disorders are the essential clinical manifestations. Like in Tropical Medicine, the corresponding integral diagnosis is required. In the first instance, the clinical aspects, associated to the epidemiology and to the etiology of the disease are analyzed. A differential diagnosis is made with other related entities. The treatment consists of support measures and intensive care in the Intensive Care Unit (ICU). For the prophylaxis, we discuss the advantages of vaccination.

Key words: Yellow fever, arbovirosis, hemorrhagic fevers, viral infectious diseases.

La infección es endémica en América del Sur y África. En Venezuela había sido erradicada durante el siglo pasado, sin embargo, en la actualidad presenta un repunte de cierta consideración (2).

De acuerdo a Goenaga y col. (Argentina) la

****Estudiante 4º Año de Medicina. Cátedra de Medicina Tropical. Escuela Luis Razetti. Facultad de Medicina. UCV.

*****Profesora titular. Cátedra de Microbiología. Escuela de Enfermería. Facultad de Medicina. UCV.

*****Médico imaginólogo. Servicio de Radiología e Imaginología. Hospital Vargas de Caracas.

fiebre amarilla es una enfermedad hemorrágica viral endémica de las regiones tropicales de Sudamérica y África. Ellos lograron aislar al virus de la fiebre amarilla en mosquitos provenientes de Misiones (provincia Argentina). Los investigadores sugieren que la circulación de vectores (*Sabethes albiprivus*) puede jugar un papel importante en la presencia de la fiebre amarilla selvática en Argentina (3).

La fiebre amarilla es ocasionada por un virus del género *Flavivirus*, familia *Flaviviridae*. Esta familia incluye además del virus de la fiebre amarilla, los virus del dengue, encefalitis japonesa, encefalitis del Nilo Occidental, encefalitis de San Luis y encefalitis equina venezolana (1).

En Venezuela, la fiebre amarilla es considerada, junto al dengue con manifestaciones hemorrágicas y la fiebre hemorrágica venezolana, como una de las tres fiebres hemorrágicas que pueden ser adquiridas en el país (2).

La enfermedad se inicia de manera repentina con manifestaciones clínicas indefinidas tales como fiebre, escalofríos, cefalalgia, dorsalgia, mialgias generalizadas, gran postración, náuseas y vómitos. El pulso se vuelve lento y débil, aun cuando la temperatura sea elevada (Signo de Faget) (2,5). Después de un período de remisión de varias horas a un día, cerca del 15 % de los casos evolucionan a uno que se caracteriza por ictericia y síntomas hemorrágicos: epistaxis, hemorragia gingival, hematemesis (vómitos negros) y melena. Se presenta leucopenia, elevación de las enzimas hepáticas, trastornos de los factores de coagulación, albuminuria y anuria como consecuencia de las alteraciones hepáticas y renales (2,5).

COMENTARIOS

Ngoagouni C y col. refieren que el agente causal de la fiebre amarilla es un arbovirus de la familia *Flaviviridae*, transmitido por mosquitos del género *Aedes*, que ocurre predominantemente en África (República Central Africana). La presencia de estos vectores representa un riesgo para la diseminación de la enfermedad. Los autores realizaron una investigación en esa región, para conocer las características de dichos vectores. Para tal fin se dedicaron al estudio de 5 066 mosquitos capturados, los cuales pertenecían a seis géneros y 43 especies. Se determinaron 20 especies de *Aedes*, incluido el *A. aegypti* que se consideró el principal vector en la transmisión de la fiebre amarilla urbana. También se logró identificar en la zona urbana el *A. albopictus*. Las especies identificadas en las zonas rurales (bosques) se refieren al *A. africanus*, el *A.*

simpsoni, *A. lutotephalus*, *A. vittatus* y *A. opoki* (6).

Según testimonio de Woolhouse y col., existen unas 219 especies de virus conocidos capaces de infectar a los humanos. La primera de esas especies identificadas fue la del virus de la fiebre amarilla en 1901. Cada año se reconocen tres o cuatro nuevas especies virales, lo que sugiere que existe todavía un considerado número de virus que infectan al hombre y que no han sido identificados. Más de las dos terceras partes de los virus que infectan al humano, infectan a huéspedes no humanos, principalmente a mamíferos y algunas aves (7).

ETIOLOGÍA

La fiebre amarilla la ocasiona un virus que presenta una molécula de ARN como determinante de su genoma. Pertenece al género *Flavivirus*, de la familia *Flaviviridae*. Su diámetro es de 40 nm y su cápside mide 5 nm de espesor (2). El “core” es denso y está constituido por ribonucleoproteínas. Estos virus están constituidos por tres estructuras características: una envoltura proteica glicosilada, una membrana proteínica no glicosilada y la proteína de la nucleocápside. La morfología del virus puede determinarse por su aislamiento a partir de la sangre mediante inoculación en ratones lactantes, en mosquitos o cultivos celulares (1).

Las partículas virales se acumulan en el retículo endoplásmico de la célula huésped, donde penetran por endocitosis, pierden la cubierta y liberan el genoma viral; en estas células se produce la transcripción del genoma viral y su replicación. La traducción de estas proteínas virales, sus modificaciones postraduccionales, el ensamblado de los componentes del virión —con la posterior liberación por lisis celular— ocurren en el citoplasma celular (8).

La envoltura proteínica antes mencionada posee los determinantes antigénicos que reaccionan a las pruebas serológicas de fijación del complemento, neutralización, ELISA e inhibición de la hemaglutinación (2).

El virus es termolábil y se inactiva en 10 minutos a 60 °C. También la inactivación se logra mediante el desoxicolato ácido y el éter dietílico. El virus se desarrolla en una serie de animales como monos, marsupiales, ratones y cobayos. Seis géneros de monos neotropicales son muy susceptibles al virus de la fiebre amarilla: *Aotus* (mono nocturno), *Alouatta* (mono aullador), *Cebus* (mono blanco), *Ateles* (mono araña), *Callithrix* (marmoseta) y *Saimiri* (mono ardilla). El virus se replica en embriones de pollo, en cultivos de tejidos de pollo y en embriones de ratones (2).

EPIDEMIOLOGÍA

En la epidemiología de las enfermedades infecciosas, interactúan tres elementos indispensables (triángulo epidemiológico): el agente, el huésped y el ambiente.

El *agente* en la fiebre amarilla es un virus ARN perteneciente al género *Flavivirus* que es transmitido al humano y otras especies animales (primates y marsupiales) por artrópodos como el *Aedes aegypti* en África y Sudamérica y los mosquitos de los géneros *Haemagogus* y *Sabethes* en las selvas de América del Sur. En Europa se han detectado como vectores el *Aedes albopictus*, *Aedes caspius* (Portugal y España), *Aedes vexans* (Rep. Checa y Gran Bretaña) ⁽⁹⁾.

Ellis B y col. en Kenia (este del África) refieren que aunque el *Aedes aegypti* es un vector importante, el *Aedes simpsoni* tiene probablemente más significación en la transmisión de la fiebre amarilla en esa región (10).

El Huésped. Cuando el hombre es infectado por un virus patógeno, este se desplaza desde su puerta de entrada hasta el órgano final selectivo u órgano blanco. En este, el virus se replica y alcanza la cantidad crítica necesaria para desencadenar la alteración celular y las manifestaciones clínicas de la enfermedad que produce. Sin embargo, la respuesta del huésped a la infección la condiciona una variedad de factores, entre los cuales el más importante es la respuesta inmunológica que puede ser de predominio celular o humoral.

Los virus llegan al huésped por diferentes vías, las tres principales son la piel, el árbol respiratorio y el tracto digestivo.

El ambiente. El medio ambiente influye en la infección viral al permitir la diseminación del agente en la naturaleza. Las características del medio tienen gran relevancia en la sobrevivencia de los virus, en el modo de transmisión y en el comportamiento del huésped ante la infección.

Distribución. La fiebre amarilla tiene tres ciclos de transmisión (5):

Selvático, en el que intervienen mosquitos de los géneros *Aedes* o *Haemagogus* y primates no humanos (especialmente monos). Venezuela se considera como uno de los países vulnerables a la fiebre amarilla selvática debido a sus condiciones geográficas, sociales y de desarrollo económico.

Intermedio, donde participan humanos y diversas especies de mosquitos *Aedes* (sabana africana).

Urbano, donde intervienen seres humanos y mosquitos, principalmente *Aedes aegypti* (continente africano).

La transmisión selvática se limita a regiones tropicales de África y América Latina, donde

cada año se producen numerosos casos de la enfermedad especialmente en adultos jóvenes, que por ocupación están expuestos. El ciclo de transmisión intermedio comprende a los seres humanos que residen en áreas húmedas de África, donde los mosquitos infectados inoculan tanto al humano como a los monos, lo cual ha ocasionado epidemias en gran escala. La fiebre amarilla urbana es transmitida por *Aedes aegypti*. Históricamente, la fiebre amarilla urbana estaba presente en muchas ciudades del continente americano. Hace más de 50 años que no se presenta un brote de fiebre amarilla urbana en América. En África todavía se observan brotes urbanos (2,5).

En América Latina, las áreas de mayor actividad del virus son las cuencas de los ríos Amazonas, Orinoco, Catatumbo y Magdalena. Exceptuando a Chile, Uruguay y El Salvador, todos los países de América Latina son endémicos para esta enfermedad, que continúa siendo una amenaza permanente. En África, el área endémica abarca la región comprendida entre los 15° de latitud norte y 10° de latitud sur, y abarca 33 países con una población estimada en 500 millones de habitantes. En nueve países de la región tropical de América del Sur e islas del Caribe también es endémica (5). Se ha determinado la presencia de fiebre amarilla en Europa (9) y se ha notificado su existencia en América del Norte y Central. No hay indicios de que la enfermedad se haya presentado en Asia.

Fiebre amarilla en Venezuela. Venezuela es uno de los países vulnerables a la fiebre amarilla selvática por sus condiciones geográficas, sociales y desarrollo. Las exploraciones petroleras, del oro, del hierro y del carbón se efectúan en zonas que periódicamente son susceptibles a la transmisión de la fiebre amarilla (2).

Se describen tres áreas naturales de fiebre amarilla en Venezuela: Zona de San Camilo: ubicada en un extenso valle limitado por las estribaciones de los Andes venezolanos por el noreste y los Andes colombianos por el suroeste. Abarca el piedemonte de los estados Apure, Barinas, Mérida y Táchira, y la hoya hidrográfica del Orinoco. Esta zona tiene una extensión de 204 389 Km² y una población de unos cuatro millones de habitantes (2).

Zona del Lago de Maracaibo: incluye el área selvática que rodea al lago, hasta la cordillera de Los Andes trujillanos, merideños y tachirenses y por el oeste hasta en la Sierra de Perijá. Esta zona tiene una superficie de 80 970 Km² y una población aproximadamente de 2 500 000 habitantes (2).

Zona de Guayana: su centro lo constituye el Estado Bolívar; el virus se distribuye por la cuenca del río Orinoco, Amazonas y Esequibo. Esta

zona tiene una extensión de 626 240 Km² y una población estimada de 9 500 500 habitantes (2).

De acuerdo a Mondolfi (Venezuela), las enfermedades no desaparecen, se mantienen a raya tomando las medidas adecuadas. La reaparición de males como la fiebre amarilla ocurre cuando se baja la guardia. Es preciso que se tomen desde el Ministerio de la Salud las medidas pertinentes, porque el hecho de que no existan casos, no quiere decir que no exista el problema (11).

Reservorio. En las zonas selváticas, el reservorio lo constituyen, vertebrados no humanos (primates), marsupiales y los mosquitos. En las zonas urbanas el reservorio son los seres humanos y los mosquitos *Aedes aegypti* son los vectores. Se ha demostrado transmisión transovárica de la infección en los mosquitos.

Modo de transmisión. En las zonas urbanas y algunas rurales la transmisión se efectúa por la inoculación del virus por los mosquitos *Aedes* infectados. En las selvas de América del Sur por la inoculación de varias especies de mosquitos selváticos del género *Haemagogus*. En África Oriental el *Aedes africanus* es el vector para la población de monos, mientras que distintas especies de *Aedes* como: *Aedes furcifer*, *Aedes ctenocephalus*, *Aedes bromelise* y *Aedes simpsoni* transmiten el virus a los seres humanos, siendo el último de ellos el agente transmisor entre personas. El *Aedes albopictus* tiene la capacidad de combinar los ciclos selváticos y urbanos en los continentes africano y americano (2,5).

Período de incubación. Es de tres a seis (3-6) días.

Período de transmisibilidad. La sangre de los enfermos es infectante para los mosquitos desde antes de aparecer la fiebre y durante tres a cinco días primeros días de la enfermedad. La fiebre amarilla es sumamente transmisible en sitios donde coexisten muchas personas susceptibles y abundantes mosquitos vectores. El período de incubación extrínseca en el *Aedes aegypti* suele ser de 9 a 12 días. Una vez infectado el mosquito permanece en esa condición durante el resto de su vida.

Susceptibilidad y resistencia. La enfermedad confiere inmunidad por largo tiempo y no se conocen segundas infecciones. En las zonas endémicas son comunes las infecciones leves no manifiestas. La inmunidad pasiva de los niños recién nacidos de madres inmunes puede persistir por seis meses. La vacuna protege contra la enfermedad por un largo período de tiempo (30-35 años).

PATOGENIA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

Los casos fatales de fiebre amarilla en el hombre tienen en común lesiones histopatológicas en varios órganos y sistemas, destacándose las del hígado, riñones, corazón y cerebro, que generalmente, corresponden a las alteraciones clínicas observadas en los pacientes.

Cuando el virus es inoculado a un susceptible por el vector, transcurre un período de latencia de unos cinco días que se corresponden con el período de incubación.

Una vez infectado el huésped, el virus se adhiere a la célula hepática, gracias a la presencia de un receptor, penetra a la célula por endocitosis y ocurre pérdida de la cubierta, con liberación y transcripción del genoma viral, transcripción del ARN mensajero viral, traducción de proteínas virales (proteínas reguladoras y proteínas estructurales) modificación después de la traducción, ensamblado del componente del virión, liberación por gemación (rara) y lisis celular (8).

La estrategia de replicación en los virus ARN (fiebre amarilla), depende del hecho de que las enzimas del virión sintetizen o no ARNm o posean ARN viral que sirva como su propio ARNm. El ARNm es trasladado a varias proteínas del virus, incluida la ARN polimerasa que dirige la síntesis de más, ARNm del virus y del ARN genómico. Todos los virus ARN (fiebre amarilla) concluyen su replicación dentro del citoplasma de las células del hospedero (8).

Los virus de la fiebre amarilla aislados de seres humanos, monos y mosquitos se comportan como cepas "pantróficas", significa que el virus invade diversos tipos de células. Otra característica específica del comportamiento de los *Flavivirus* (fiebre amarilla) es el viscerotropismo (12).

En el mosquito hembra el virus se comporta de la siguiente manera: invade las células epiteliales del intestino medio, a continuación atraviesa la lámina basal intestinal y penetra en la endolinfa, para circular por el cuerpo del artrópodo y llegar a las glándulas salivales, donde se replica de manera importante (este proceso se refiere como incubación extrínseca). Este ciclo dura de una a tres semanas. En este momento el artrópodo es competente para continuar la cadena de transmisión por infección a otros vertebrados al inocularlos para buscar su alimento. El mosquito no sufre ningún daño como consecuencia de la infección (13).

En el estudio anatomopatológico, se considera que el hígado es el órgano más afectado, donde se aprecia al examen microscópico una necrosis por coagulación en los hepatocitos con preservación

de las células que rodean las venas centrales y de los espacios porta (necrosis de la zona intermedia). Se producen depósitos hialinos intracelulares llamados cuerpos de Torres y los depósitos de pigmentos en las células de Küpffer llamados de Villela. Los cuerpos de Councilman representan la degeneración acidófila de los hepatocitos infectados.

Se conserva completo el armazón de reticulina de la glándula y la inflamación total es escasa o nula.

La alteración de las pruebas de la función hepática indican daño hepatocelular, pero sin características específicas que sugieran el diagnóstico.

Los daños del retículo-endotelio y de la función sintetizadora del hígado son la causa, al menos en parte, de los trastornos hemorrágicos, cardiovasculares, metabólicos y neurológicos que acompañan a la enfermedad (2).

Las manifestaciones hemorrágicas pueden ser muy graves en la fiebre amarilla. Una característica que define a la entidad es la hematemesis con aspecto de poso de café es "el vómito negro". Los exámenes de laboratorio revelan prolongación de los tiempos de protrombina, parcial de tromboplastina y de coagulación. La reducción en la concentración de los factores de la coagulación sintetizados por el hígado, puede ser inferior al 25 % del valor normal. La disminución de las concentraciones del factor VII, del fibrinógeno, la trombocitopenia, degradación de la fibrina, alargamiento del tiempo de trombina, la presencia de fragmentos 1+2 de protrombina, elevados niveles del dímero D (específico de degradación de fibrina), alteraciones en los niveles de proteína C y S, sugieren una coagulación intravascular diseminada (14). En este proceso ocurre una oclusión de vasos de pequeño y mediano calibre, con disminución del riego sanguíneo en diversos órganos y alteraciones hemodinámicas y metabólicas, lo cual ocasiona una disfunción multisistémica (15-17).

La disfunción renal se manifiesta en los casos graves por albuminuria y oliguria, en los casos leves ocurre una hiperazoemia. Algunos pacientes que sobreviven a la fase hepática aguda de la enfermedad pueden morir posteriormente a consecuencia de una necrosis tubular aguda.

La alteración cardiovascular es condicionada por un compromiso miocárdico, manifestándose por bradicardia sinusal, que se manifiesta electrocardiográficamente por prolongación del PR y el QT. La bradicardia sinusal refleja la existencia de lesiones en el nodo sinoauricular y el haz de His. La existencia de hipotensión asociada

a la bradicardia sinusal puede precipitar un estado de choque. En la fase de convalecencia ocurren decesos atribuidos a arritmias o insuficiencia cardíaca (14).

La encefalopatía que sobreviene en la etapa final, generalmente es consecuencia de los trastornos metabólicos y del edema cerebral ocasionado por insuficiencia hepática aguda (14).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El período de incubación es de tres a seis días en fiebre amarilla adquirida naturalmente, pero puede ser hasta de diez días en individuos expuestos accidentalmente a sangre infecciosa.

La enfermedad en el hombre varía desde una infección clínicamente inaparente hasta una enfermedad grave de alta letalidad (insuficiencia hepática, albuminuria, manifestaciones hemorrágicas y coma). Se han descrito brotes sumamente severos (variedad clínica fulminante) caracterizada por fiebre alta, intensa cefalalgia, taquicardia, postración y muerte en dos o tres días.

Los períodos pueden reconocerse durante el curso de las presentaciones moderadamente severas y malignas de la enfermedad: el período de infección (viremia) y el período de intoxicación. El período de infección se caracteriza por el inicio repentino de escalofríos intensos, seguido por fiebre alta (mayor de 40 °C), cefalea, náuseas, vómitos, dolores musculares generalizados y dorsalgia, facies y conjuntivas congestivas, agitación e insomnio. Aparece una disociación entre el pulso y la temperatura corporal (pulso lento, temperatura muy alta). Este período (virémico) dura de tres a cuatro días y el virus está presente en la sangre. Después de una fase de remisión que dura de horas hasta dos días los síntomas generales disminuyen, la fiebre baja y desaparece la cefalalgia.

A continuación se presenta el período de intoxicación que se reconoce por la aparición de hemorragias, ictericia y albuminuria. La fiebre aumenta y los síntomas generales reaparecen con gran intensidad. Las manifestaciones hemorrágicas son elementos importantes; la hematemesis (en borra de café)—por la cantidad de sangre deglutida y la hemorragia capilar en el estómago—es seguida de vómito negro, causado por la hemorragia masiva en el estómago y la acción subsiguiente del jugo gástrico sobre la sangre. Melena, metrorragia, sangrado de las encías y epistaxis, también pueden observarse.

La oliguria es común pero la anuria completa es rara. La albuminuria se inicia y aumenta rápidamente, sin embargo, la hematuria es rara. La hipotensión aparece tardíamente y puede

acompañarse de anomalías inespecíficas en el electrocardiograma. En los casos mortales aparecen, desde el tercer día, concentraciones elevadas de bilirrubina sérica que aumentan con rapidez alcanzando los valores máximos entre el sexto y octavo día, cuando el paciente se vuelve crítico. En los casos que no son mortales, la ictericia ocurre tardíamente y se atenúa rápidamente. En algunos sobrevivientes la hiperbilirrubinemia puede persistir durante uno o más meses. La descompensación renal terminal se traduce por albuminuria y a veces por insuficiencia renal grave con oliguria y azotemia. La letalidad de la fiebre amarilla grave es de aproximadamente un 50 % (2,5,18).

La fiebre amarilla es considerada una enfermedad adquirida por viajeros y debe pensarse en quien retorna con fiebre aguda y hemorragia de áreas endémicas conocidas (18).

HALLAZGOS BIOANALÍTICOS

En la fiebre amarilla los principales hallazgos de laboratorio se refieren especialmente a:

- a) Leucopenia que se presenta al inicio de la enfermedad y que es más pronunciada hacia el quinto día.
- b) El nivel de bilirrubina, especialmente la fracción directa, está aumentado.
- c) Los niveles de aminotransferasas (glutamino-pirúvica y la glutamino-acética) están elevados.
- d) Las concentraciones de urea y creatinina aumentan marcadamente en los casos graves.
- e) Los tiempos de coagulación y protrombina se prolongan.
- f) Los niveles de fibrinógeno se reducen.
- g) Los factores de coagulación II, V, VII, VIII, IX y X están deprimidos.
- h) La trombocitopenia es común en los casos severos.
- i) La concentración de albúmina en la orina puede llegar a 40 g/L, pero esta elevación en la concentración urinaria de albúmina no se produce, o es moderada, en los casos leves.
- j) Pueden observarse cilindros en la orina.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de certeza se efectúa por el aislamiento del virus a partir de la sangre mediante inoculación en ratones lactantes, en mosquitos o en cultivos celulares; por demostración del antígeno vírico de la sangre mediante la prueba de ELISA o de los tejidos, especialmente del hígado; el empleo de anticuerpos específicos marcados y por demostración del genoma vírico en la sangre y en los tejidos mediante la reacción en cadena de la polimerasa o por sondas de hibridación

(18). Estas últimas técnicas también permiten distinguir entre las infecciones agudas por el virus de la fiebre amarilla y la vacunación reciente. El diagnóstico serológico incluye la demostración de IgM específica en suero obtenido durante la fase inicial o una elevación del título de anticuerpos específicos en pares de sueros obtenidos en la fase aguda y en la convalecencia (5).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA FIEBRE AMARILLA

Los casos leves de fiebre amarilla no se distinguen fácilmente de otros estados febriles como el dengue clásico, la influenza, etc.

En los casos graves (fase de intoxicación) de la enfermedad debe diferenciarse de:

Infecciones parasitarias

Malaria por *Plasmodium falciparum*.

Infecciones bacterianas

Fiebre tifoidea.

Leptospirosis.

Fiebre recurrente: *Borrelia recurrentis*.

Infecciones por rickettsias

Tifus: *R. prowazekii*.

Fiebre Q: *Coxiella burnetii*.

Infecciones virales

Hepatitis A (12).

Hepatitis B (19).

Hepatitis C (20).

Hepatitis por agente Delta (21).

Dengue grave (hemorrágico) (22).

Del complejo Tacaribe de los arnavirus (23):

Fiebre hemorrágica argentina: virus *Junín*.

Fiebre hemorrágica boliviana: virus *Mapucho*.

Fiebre hemorrágica venezolana: virus

Guanarito.

Fiebre hemorrágica brasileña: virus *Sabiá*.

Estados tóxicos

Por medicamentos.

Por insecticidas (organofosforados).

TRATAMIENTO

No existe una terapia antiviral específica para la fiebre amarilla. Los cuidados intensivos pueden reducir las complicaciones y la letalidad.

La insuficiencia hepática debe tratarse enérgicamente: la prolongación del tiempo de protrombina o parcial de tromboplastina indican fallas en la función del órgano. Es necesario el tratamiento intensivo de la deshidratación y mantener al paciente en una adecuada atmósfera de oxígeno. El suministro de una nutrición adecuada y prevención de la hipoglicemia mediante la administración de soluciones glucosadas al 10 % o 20 %, evitando la sobrecarga hídrica. La aspiración nasogástrica es esencial

para prevenir la hipotensión que ocasiona la distensión abdominal. Se deben evitar los medicamentos que actúan sobre el sistema nervioso central ya que pueden desencadenar o agravar encefalopatías ya instaladas.

El tratamiento de la insuficiencia hepática fulminante es de soporte y el objetivo fundamental es mantener con vida al paciente, mientras ocurre la recuperación de la función hepática.

Los esfuerzos terapéuticos deben encaminarse a disminuir la cantidad de productos nitrogenados en la sangre que son la causa de la disfunción cerebral. Se puede lograr mediante la restricción de proteínas y supresión de las bacterias del intestino, lo cual se consigue administrando antibióticos no absorbibles.

La afección cardiovascular y el choque deben manejarse intensivamente ya que los enfermos que presentan bajo riesgo sanguíneo e hipotensión, requieren monitoreo constante y evaluación adecuada del equilibrio hidrosalino. Si con la restitución del volumen sanguíneo no se logra elevar la presión arterial a un nivel que brinde un buen flujo a los órganos, quizás sea conveniente administrar medicamentos adecuados. El agente preferido puede ser la dopamina por su efecto vasoconstrictor periférico y vasodilatador renal e inotrópico positivo sobre el corazón.

En el tratamiento de la coagulación intravascular diseminada conviene aplicar las siguientes medidas: 1) empleo de hemoderivados; 2) uso de plasma fresco congelado: se recomienda en pacientes con sangrado activo (24); 3) crioprecipitados con el objetivo de mantener los niveles de fibrinógeno por encima de 100 mg/dL (25,26); 4) concentrado de plaquetas para mantener la hemostasia (24), se recomienda especialmente cuando existe sangrado y el conteo de plaquetas está por debajo de 50 000 plaquetas/mm³ o en caso de sangrado y sospecha de disfunción plaquetaria sin tomar en consideración el número de plaquetas (17); 5) el uso de anticoagulantes (heparina) es cuestionado en pacientes con manifestaciones graves; 6) inhibidores de la coagulación: antitrombina, concentrados de vitamina C, ya que esta se encuentra disminuida en caso de coagulación intravascular diseminada; 7) otras medidas aconsejadas son las siguientes: bloqueo en la producción del factor de necrosis tisular, empleo de hirudina (inhibidor de la trombina), uso de gabexate (inhibidor de los factores de coagulación).

La insuficiencia renal se trata de acuerdo al grado de la misma. En caso de insuficiencia prerrenal se recurre a la monitorización y a la optimización del volumen sanguíneo y del gasto

cardíaco. Cuando se efectúa un diagnóstico de necrosis tubular aguda, la diálisis peritoneal o la hemodiálisis constituyen las mejores alternativas.

La infección secundaria, en especial las neumonías bacterianas y las sepsis, requieren el diagnóstico bacteriológico y antibioterapia enérgica y específica (2).

Comentarios

La coagulación intravascular diseminada (CID) se presenta en diversas enfermedades sistémicas.

Fisiopatología. En la CID la exposición del factor hístico a la circulación genera un exceso de trombina y sus consecuencias: consumo de los factores de la coagulación (incluido el fibrinógeno) y de los reguladores (proteína C, proteína S y antitrombina), activación plaquetaria, generación de fibrina, microtrombos generalizados y fibrinólisis reactiva (27).

Diagnóstico de CID. Entre las consecuencias de la CID se encuentran la hemorragia, disfunción orgánica secundaria a trombos microvasculares e isquemia y, con menos frecuencia, la trombosis de arterias y venas grandes (27).

En las pruebas de laboratorio no existe ninguna que confirme el diagnóstico de CID. Los pacientes afectados tienen prolongación del tiempo de protrombina (TP) y del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), trombocitopenia, concentraciones bajas de fibrinógeno y elevación de los productos de degradación de la fibrina.

En el tratamiento, ya expuesto anteriormente, existe controversia en el uso de la heparina para prevenir la trombosis en la CID y la trombosis de vasos grandes debe tratarse con heparina (27). La heparina es un glucosaminoglicano presente en los gránulos secretorios de las células cebadas, es sintetizado a partir de los precursores de UPD-azúcar en la forma de un polímero en que alternan residuos como ácido δ -glucurónido y N-acetil- δ -glucosamida.

La heparina se fija a la antitrombina por medio de su secuencia de pentasacáridos, ellos inducen un cambio conformacional en el bucle central reactivo de la antitrombina, que acelera su interacción con el factor Xa. Para potenciar la inhibición de la trombina la heparina debe fijarse simultáneamente a la antitrombina y a la trombina (28).

PREVENCIÓN

La prevención y el control de la fiebre amarilla se basan especialmente en el empleo de la vacuna, el control de los vectores y la educación de la población.

Empleo de la vacuna

Instituir un programa para la inmunización

activa de todas las personas a partir de los 9 meses de edad que tengan riesgos de contraer la infección por su lugar de residencia, ocupación o viajes. La vacuna de elección es la preparada con la cepa 17 D de virus viables atenuados, cultivados en embriones de pollo. Esta vacuna resulta eficaz en el 95 % de los inoculados. De 7 a 10 días después de la administración subcutánea de la vacuna (0,5 mL) aparecen anticuerpos que pueden persistir durante muchos años (30-35 años). Sin embargo, el Reglamento Sanitario Internacional exige la revacunación en el curso de 10 años. Es una de las vacunas más efectivas e inocuas que se conocen. Sin embargo, se han descrito esporádicamente reacciones posvacunales como rash, urticaria, asma, etc. Se han observado reacciones adversas severas secundarias a la vacunación a la fiebre amarilla, como son choques anafilácticos y cuadros de fiebre amarilla neurotrópicos y viscerotrópicos como el descrito por Rowland y col. que sucedió 4 días después de la administración de la vacuna (29). Woodson y Holbrook reconocen que la vacuna es una de las más seguras y eficaces de las ya existentes, considerando que hoy en día se han aplicado más de 500 millones de dosis. Sostienen que la infección de hepatocitos con la vacuna 17 D induce una respuesta inflamatoria en el huésped, y que la vacuna 17 D produce la liberación de citoquinas IL-1 β , IL-6, IL-8. FNT- α e IL-4 en concentraciones que pueden ser relativamente altas (30).

La vacuna es termolábil, por tanto es necesario seguir estrictamente las recomendaciones del fabricante sobre su almacenamiento, reconstitución y uso para evitar alteraciones en su efectividad (31). Todas las cepas deben ser almacenadas a una temperatura entre 2 °C y 8 °C hasta su reconstitución (31).

Comentarios

La vacuna no debe ser empleada en niños menores de nueve meses para evitar el riesgo una encefalitis. Los niños con edades inferiores que necesitan viajar a zonas consideradas peligrosas deben ser inmunizados solamente si el riesgo de exposición es mayor que el riesgo de encefalitis vinculado con la vacuna (32).

La vacuna no debe ser empleada durante el embarazo salvo que se considere que el riesgo a contraer la enfermedad sea mayor al riesgo teórico para el feto. No existen indicios de malformaciones graves en el feto secundarias a la vacunación. Sin embargo, un estudio observó índices bajos de seroconversión materna.

La inmunización en sujetos portadores de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) debe efectuarse con precaución, ya

que estos pacientes presentan deficiencias en su sistema inmunológico y tomando en cuenta que la vacuna está compuesta de virus vivos atenuados, pueden presentarse severas reacciones adversas.

Control de los vectores

Está orientado únicamente hacia la prevención de la fiebre amarilla urbana, porque los vectores de la fiebre amarilla selvática son inexpugnables en sus refugios silvestres naturales. En el país, la campaña sanitaria contra el *Aedes aegypti* está a cargo del Ministerio de la Salud. Dicha campaña está orientada a la utilización de insecticidas apropiados y a la vigilancia y destrucción de los criaderos domésticos y peridomésticos del artrópodo (2).

Educación para la población

La enseñanza es una parte integral para prevenir enfermedades transmisibles en el trópico, estará orientada a los residentes y viajeros de áreas endémicas de la enfermedad (2).

Comentarios finales

Le Sommer y col. se refieren a los factores del huésped necesarios para la propagación del virus de la fiebre amarilla. Ellos, empleando técnicas especiales, lograron determinar que el factor GRK₂ (G-protein coupled receptor kinase family) es requerido para una eficiente propagación de los flavivirus y que participa en diferentes etapas del ciclo de vida de este grupo viral, promoviendo la entrada y síntesis del ARN. Los hallazgos identifican que GRK₂ es un regulador de la infección por flavivirus. Los autores sugieren que la inhibición del GRK₂ puede constituir una nueva vía para el tratamiento de las infecciones asociadas con los flavivirus (33).

Woodson y col. mencionan la respuesta diferente de las células de Küpffer siguiendo la infección con las cepas de la vacuna y la de la infección natural con virus de la fiebre amarilla. Ellos señalan que con ambas hay una respuesta con elaboración de citoquinas proinflamatorias (IL-8, FNT- α) y con un control de las citoquinas anti-inflamatorias (IL-10). La respuesta fue significativamente reducida con las infecciones por las cepas de la vacuna. Ellos sugieren que las células de Küpffer juegan un papel importante en el desarrollo de la enfermedad (34).

Botting y Kuhn se refieren a los últimos avances en el desarrollo de nuevos compuestos que inhiben los mecanismos de crecimiento y evolución de los flavivirus (4).

Hill D, recomienda la elaboración de un mapa en el cual se señalen las zonas de riesgo donde pueda contraerse la infección por el virus de la fiebre amarilla, para indicar dónde la vacunación puede ser ampliamente recomendada (35).

CORRESPONDENCIA

Cátedra de Medicina Tropical. Instituto de Medicina Tropical. Universidad Central de Venezuela. Caracas. Teléfono (0212) 6053636
Correo electrónico: mariantonia.delaparte@gmail.com

REFERENCIAS

- Woodson S, Holbrook M. Infection of hepatocytes with 17-D vaccine-strain yellow fever virus induces a strong pro-inflammatory host response. *J General Virol*. 2011;92:2262-2271.
- Reyes H, Navarro P, Reyes H. Fiebre amarilla. En: *Medicina Tropical y enfermedades del viajero*. UCV. Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico. Coordinación editorial Yandra Araujo. Caracas. 2011.p.17-38.
- Goenaga S, Fabbri C, Dueñas J, et al. Isolation of Yellow Fever Virus from Mosquitoes in Misiones Province, Argentina. *Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas*. Pergamino, Buenos Aires, Argentina. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2012;12:986-993.
- Botting C, Kuhn R. Novel approaches to flavivirus drug discovery. *Expert Opin Drug Discov*. 2012;7:417-428.
- Organización Panamericana de la Salud. Fiebre Amarilla. En: Heymann DL, editor. *El control de enfermedades transmisibles*. 19ª edición. Washington. 2012.p.294-301.
- Ngoagouni C, Kamgang B, Manirakiza A, et al. Entomological profile of yellow fever epidemics in the Central African Republic. *Parasit Vectors*. 2012;5:175-182.
- Woolhouse M, Scott F, Hudson Z et al. Human viruses: Discovery and emergence. *Phil Trans R Soc*. 2012;367:2864-2871.
- Acosta E, Flexner C. Fases de replicación del virus. En: Goodman & Gilman. *Las bases farmacológicas de la Terapéutica*. 12ª edición. Laurence-Brunton. Filadelfia: Mc Graw Hill; Sección 111. 2012.p.1594.
- Calzolari M, Ze-Ze L, Rusek L, et al. Detection of mosquito-only flaviviruses in Europe. *J General Virol*. 2012;93:1215-1225.
- Ellis B, Sang R, Home K, et al. Yellow fever virus susceptibility of two mosquito vectors from Kenya, East Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2012;106:387-389.
- Mondolfi A. Fiebre amarilla CAIBCO. Instituto de Medicina Tropical. Caracas Venezuela. UCV. 2010. Monografía.
- Sistema de Vigilancia en Salud Pública. Fiebre amarilla. Instituto Nacional de Salud. Colombia. 2008. Monografía.
- Monath T, Heinz E. Flavivirus. En: *Field Virology*. 3ª edición. 13N Fields Ed. Filadelfia. 1996.p.961-1034.
- Reyes H, Navarro P. Fiebre amarilla. En: *Enfermedades infecciosas virales*. Caracas: Editorial Disinlimed; 1999.p.297-310.
- Levi M, Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med*. 1999;341:586-592.
- Levi M, Jonge E, van der Poll T. Disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost*. 1999;82:695-705.
- Crieto M. Disseminated intravascular coagulation. *Current Trends in Clinical Medicine*. En: Vargas Arena R, Oletta J, Velasco M, editores. 2002.p.163-168.
- Schwartz F, Olson J, Rabban J, et al. Fatal Yellow Fever in a traveler returning from Venezuela. *MMWR* 2000;49:303-305.
- American Public Health Association. Hepatitis vírica B. En: Heymann DL, editor. *El control de las enfermedades transmisibles*. 19ª edición. Washington. 2012.p.386-390.
- Poynard T, Yuen M, Ratzin V, Lai C. Viral Hepatitis C. *Lancet*. 2003;362:2095-2100.
- Reyes H, de la Parte M, Gukovsky S, et al. Hepatitis Delta. *Prevención Diagnóstico y Tratamiento*. INFORMED. 2011;13:175-179.
- Reyes H, Navarro P, Laviosa M, Reyes H. Dengue. En: Yandra Araujo Y, editora. *Medicina Tropical y Enfermedades del viajero*. Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico. UCV. Caracas. 2011.p.59-83.
- Organización Panamericana de la Salud. Fiebres hemorrágicas por Arenavirus. En: Heymann DL, editor. *El Control de las enfermedades transmisibles*. 19ª edición. Washington. 2012.p.327-331.
- Riewald M, Riess H. Treatment options for clinically recognized disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost*. 1998;24:53-59.
- Ness P, Perkins H. Cryoprecipitate as a reliable source of fibrinogen replacement. *JAMA*. 1979;241:1690-1691.
- Wada H, Gabazza E, Nakasaki T, et al. Diagnostic of disseminated intravascular coagulation by hemostatic molecular markers. *Sem Thromb Hemost*. 2000;26:17-21.
- Foster C, Mistry N, Peddi P, Sharma S. Trastornos adquiridos de la coagulación. En: *Manual Washington de Terapéutica Médica*. 33ª edición. Lippincott Williams & Wilkins; 2010.p.694-696.
- Weitz J. Coagulación sanguínea y anticoagulantes, fibrinolíticos y antiplaquetarios. En: Brunton L editor. *Las bases farmacológicas de la Terapéutica*. 12ª edición. Goodman & Gilman. Filadelfia. 2012.p. 849-908.
- Rowland M, Plackett T, Smith R. Yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease. *Mil Med*. 2012;177:467-469.
- Woodson S, Holbrook M. Infection of hepatocytes with 17-D vaccine-strain yellow fever virus induces a strong pro-inflammatory host response. *J General Virol*. 2011;92:2262-2271.
- Cetron M, Marfin A, Julian K, et al. Yellow fever vaccine Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2002;51(RR17):1-10.
- Mackell S. Vaccinations for the Pediatric Traveler. *Clin Inf Dis*. 2003;37:1508-1516.
- Le Sommer C, Barrows N, Bradrick S. G Protein-Coupled Receptor Kinase 2 Promotes *Flaviviridae* Entry and Replication. *PLoS. Negl Trop Dis*. 2012;6:1820-1831.
- Woodson S, Freiberg A, Holbrook M. Differential cytokine responses from primary human Kupffer cells following infection with wild-type or vaccine strain yellow fever virus. *Virol*. 2011;412:188-195.
- Hill D. Mapping the risk of yellow Fever infection. *Curr Infect Dis Rep*. 2012;14:246-255.