

Enfermedades infecciosas y emergentes: Ecuador



Derly Andrade Molina





*Enfermedades
infecciosas y emergentes:
Ecuador*

Derly Andrade Molina
2025

UNIVERSIDAD ESPÍRITU SANTO

Km. 2,5 Vía a Samborondón - Ecuador

Teléfono: (593-4) 5000950

ceninv@uees.edu.ec

www.uees.edu.ec

Autora:

Derly Andrade Molina

Editor:

Fernando Espinoza Fuentes

Coordinadora editorial:

Natascha Ortiz Yáñez

Cita:

(Andrade-Molina, 2024)

Referencia Bibliográfica:

Andrade-Molina, D.A. (2024). Enfermedades infecciosas y emergentes: Ecuador. Universidad Espíritu Santo-Ecuador

Diseño de Portada:

Universidad Espíritu Santo-Ecuador

Imagen de Portada:

María Alejandra Andrade Eraso

Diseño e Impresión:

TRIBU Soluciones Integrales

Urdesa Norte Av. 2da. #315

Teléfono: (593-4) 2383926

eperalta@tribuec.net

Edición:

Primera, Diciembre 2024

ISBN-E: 978-9978-25-268-0

Derechos reservados. Prohibida la reproducción parcial o total de esta obra, por cualquier medio, sin la autorización escrita de los editores.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades infecciosas siguen planteando un desafío importante para los sistemas de salud pública de todo el mundo, particularmente en áreas como América Latina, donde una combinación de disparidades socioeconómicas, factores ecológicos, el cambio climático y condiciones relacionadas con la salud crean un entorno propicio para la persistencia y emergencia de una amplia variedad de patógenos que amenazan el bienestar de las poblaciones. En Ecuador específicamente, la importante carga de enfermedades causadas por una variedad de bacterias, virus, hongos y parásitos subraya la necesidad urgente de un enfoque integral y multifacético que integre una vigilancia epidemiológica rigurosa, métodos de diagnóstico precisos, investigación biomédica innovadora y políticas de control que se adapten cuidadosamente a las características únicas del entorno local y su panorama de salud dado que muchas enfermedades, aunque ya presentes en Ecuador, no habían dado la alarma anteriormente debido al número relativamente bajo de casos. Sin embargo, este panorama se ha transformado en los últimos años, revelando un aumento notable en la incidencia de estos casos.

Este libro se ha desarrollado como una respuesta directa a la urgente necesidad de recursos actualizados, proporcionando un examen exhaustivo y contextualizado de los agentes infecciosos que se consideran prioritarios en el país. Cada capítulo explora meticulosamente los componentes críticos, como las características biológicas de cada patógeno, los patrones de su epidemiología tal como se manifiestan en Ecuador, los mecanismos por los que ejercen la patogenicidad, los perfiles de resistencia a los antimicrobianos que han surgido, así como las estrategias disponibles para el diagnóstico y el tratamiento de estos agentes infecciosos. El enfoque concentrado en la utilización de herramientas moleculares y la caracterización genética de cepas que son específicas del contexto local tiene como objetivo subrayar el papel fundamental que desempeñan los avances genómicos y biotecnológicos para mejorar nuestra comprensión de estas enfermedades y mejorar las prácticas de manejo.

Además de compilar el conocimiento disponible, este trabajo también presenta propuestas reflexivas para futuras iniciativas de investigación y esfuerzos de vigilancia, con el objetivo final de fortalecer las capacidades nacionales para responder eficazmente a las amenazas infecciosas emergentes y persistentes que puedan surgir en el futuro. Está diseñado específicamente para servir como un recurso invaluable para los profesionales de la salud, los investigadores, los educadores y los estudiantes, como una referencia académica y una herramienta práctica que contribuya con respuesta de salud más eficaz basada

en la evidencia científica y sensible a las realidades contextuales de la región y del país.

PROLOGO

Enfermedades emergentes

Las enfermedades emergentes las definiría personalmente como problemas de salud humana o animal que pueden alcanzar niveles peligrosos para la población de forma que llegado un momento los medios de comunicación las perciben como una amenaza que antes no captaba su atención.

Las plagas de los cultivos

Por lo general las enfermedades de las plantas reciben el nombre de plagas, por lo que las nuevas plagas no suelen caer dentro de lo que se llama enfermedad emergente, aunque en realidad si lo sean. Un caso histórico relevante de plaga fue la de la filoxera de la vid, un insecto que arruinó los viñedos europeos y en especial los franceses a mediados del siglo diecinueve y cambió radicalmente el cultivo y la producción de casi todos los vinos europeos.

Es frecuente que sea difícil trazar con exactitud el origen de una plaga o enfermedad emergente. En el caso de la filoxera, un insecto al que la vid europea era sensible y la vid americana no, la explicación más plausible considera que se propagó a Francia coincidiendo con el comienzo de los viajes trasatlánticos en barcos a vapor que al acortar la travesía permitieron sobrevivir el viaje al parásito, cosa que con los veleros no ocurría.

La aparición de nuevas plagas y enfermedades, al igual que el resurgir de otras que ya se creían superadas, las enfermedades re-emergentes, no deja de ser una manifestación visible de la evolución de los seres vivos. Es difícil interiorizar que los cambios en los seres vivos ocurren continuamente y solo perduran los individuos que sobreviven en un ambiente determinado. Como los ambientes también cambian pueden favorecer a algunos individuos que ya existen, pero no eran predominantes porque el ambiente anterior no les era tan favorable. Así un individuo que prospera en un ambiente puede ser eliminado en otro, a la par que el que antes era el perjudicado puede ser el que tiene éxito tras el cambio.

Y es difícil entenderlo cuando se cree que la evolución, una palabra desafortunada, supone una subida de categoría, cuando lo que garantiza es solo la supervivencia y la capacidad de reproducirse en un ambiente específico y nada más.

Se llamó la supervivencia de los mejor adaptados, aunque hay una frase más real, algo cínica y escéptica, a la que me apunto, que dice que lo correcto sería hablar de “la supervivencia de los supervivientes”.

La plaga de la filoxera se resolvió injertando las variedades susceptibles de las uvas europeas en pies resistentes de vid americana. A la vez que así los viñedos resistieron ya a la plaga, algunos bebedores gourmets siguen opinando que el carácter de los vinos europeos no volvió a ser el mismo. Puede que esto solo sea el efecto de la nostalgia.

Legionella, la proliferación del aire acondicionado central

Legionella pneumophyla y la enfermedad que provoca, grave y mortal a veces era algo desconocido hasta 1976 cuando en Philadelphia un grupo de asistentes a una reunión de veteranos de la Legión Americana que se celebraba en un hotel enfermaron, y algunos murieron debido a una neumonía a la que entonces se llamó enfermedad del legionario. Ocurre con frecuencia en muchas enfermedades infecciosas emergentes que al principio es casi imposible determinar el foco exacto donde se origina la infección y también identificar el agente patógeno que la provoca, y menos aún cultivarlo en el laboratorio. En la legionelosis, como ahora se conoce, pasó tiempo hasta que se pudo resolver. En resumen, la *Legionella* es una bacteria Gram negativa parásito intracelular que normalmente habita en aguas dulces proliferando en el interior de amebas y otros protozoos. El proceso de cómo se produjo el salto de una bacteria desde el ambiente hasta ser un peligroso patógeno es un paradigma de la aparición de una nueva enfermedad provocada por cambios inesperados en el ambiente, en concreto por la instalación de aire acondicionado central en los edificios públicos. Ocurre que en las instalaciones de aire acondicionado se instalan torres de condensación en las que se acumula agua a temperatura apropiada para el desarrollo de *Legionella*, a la par el flujo produce aerosoles en el aire refrigerado que son una forma muy propicia para infectar las vías respiratorias de quienes lo respiran. Por otra parte, las amebas y otros protozoos en los que crece pueden enquistarse de forma que resisten la cloración por lo que *Legionella* puede también propagarse por las canalizaciones de agua llegando hasta los grifos de suministro doméstico en donde asimismo se generan aerosoles que facilitan la infección.

El desastre del clima

La crisis climática producida por la actividad humana está provocando un calentamiento global que modifica el clima. Hay regiones en las que el aumento de la temperatura media permite que proliferen especies invasoras portadoras de patógenos exóticos. En la península Ibérica y en particular en la costa mediterránea y en las regiones meridionales de Andalucía ha proliferado el mosquito tigre, *Aedes albopictus*, una especie invasora que sirve como vector a virus como el de la fiebre del Nilo Occidental, el dengue, y la fiebre amarilla, entre otros, que son ahora enfermedades emergentes en la ribera mediterránea europea.

La persistencia de la pobreza

Hay enfermedades como la tuberculosis que se pensaba estaban erradicadas de los países ricos pero que abundan en zonas del planeta con menos recursos. En este caso la facilidad y popularidad creciente de los viajes expande los contagios de forma que se presentan casos de tuberculosis como enfermedad re-emergente en países en los que se creía desaparecida. El problema más preocupante es la aparición de formas resistentes y extra-resistentes del bacilo de Koch frente a los antibióticos utilizados como primera e incluso de segunda línea. Los obstáculos que se encuentran en los países con mayor presencia de la enfermedad son la ausencia de diagnóstico rápido y el deficiente seguimiento del tratamiento de los pacientes, ambos problemas ocasionados por la pobreza.

Persistencia de la ignorancia, la poliomielitis

El virus de la poliomielitis podría haber sido erradicado, como ocurrió con el de la viruela, ya que existen vacunas eficaces para inmunizar frente a las variantes que producen la enfermedad y a las nuevas cepas que surgieron a consecuencia de la propia vacunación. Ha habido además programas para inmunizar a la población de los últimos reductos donde el virus aún circula. Por desgracia el programa de erradicación tropezó en países musulmanes con obstáculos que aún no se han resuelto. Además de la falsa creencia de que la vacuna pretende esterilizar a los musulmanes varones, ocurrió que los Estados Unidos intentaron camuflar en Pakistán la persecución de Osama Bin Laden como si fuese una campaña de vacunación. La reacción frente a ello y la propagación de bulos sobre los perjuicios de la vacuna para la salud provocaron incluso que se asesinase a algún sanitario de la campaña. Todo ello ha frenado el programa de erradicación y existe el riesgo de que la enfermedad pueda resurgir.

Resistencia a los antibióticos

La aparición de resistencia y multi resistencia a los antibióticos a partir de las dos últimas décadas del siglo veinte es sin duda una de las causas más alarmantes de la re-emergencia de infecciones que se tenían por desaparecidas. Los organismos que producen un antibiótico son lógicamente resistentes al mismo por lo que históricamente muchas estirpes resistentes aparecen en la naturaleza antes incluso de que comience el uso clínico del antibiótico.

Como medicamentos los antibióticos son muy potentes para curar enfermedades, pero esa misma propiedad merma el interés de las grandes farmacéuticas en invertir recursos para descubrir nuevos compuestos. Los beneficios que producen no son comparables a los de los medicamentos que frenan los síntomas de una enfermedad sin curarla y que han de consumirse a diario. Además, para retrasar la extensión de estirpes resistentes, la prudencia exige que los nuevos compuestos sean de uso restringido, algo que también merma los beneficios empresariales.

Es obvio que los antibióticos que eran fáciles de encontrar ya se han descubierto, por lo que cada vez se requiere más esfuerzo y más medios para encontrar nuevos antimicrobianos. El resultado de todos estos obstáculos es que la introducción de nuevos fármacos es cada día menos frecuente y que muchos de ellos son tan solo derivados con alguna propiedad adicional de las clases de antibióticos ya existentes y no compuestos que bloqueen nuevas dianas en los patógenos.

Un problema similar se presenta con los efectos de algunas vacunas. Por ejemplo, la vacunación frente al estreptococo para proteger a niños y ancianos ha propiciado el desplazamiento de algunos serotipos vacúnales aumentando la frecuencia de otros.

¿Y a continuación, qué?

Por simple Biología, en la batalla frente a infecciones sólo podemos ganar batallas, pero nunca ganaremos la guerra. Los microorganismos y en particular las bacterias han evolucionado de manera que la desaparición de la mayoría de los individuos de una población es casi irrelevante para la supervivencia de la especie. En poblaciones de miles de millones de individuos es suficiente con que sobreviva un bajo porcentaje para que la especie persista. Su recuperación es rápida porque la multiplicación de muchas bacterias, por ejemplo, *Escherichia coli* puede tardar no más de media hora en condiciones óptimas, que solo se alcanzan en un laboratorio, hasta como mucho un día en el intestino humano en el que en un ambiente menos favorable y nutrientes escasos compite además con el resto de la microbiota.

Los estreptococos por su parte están preparados para que la mayoría de la población estalle cuando no pueden proliferar más, sus restos pueden ser aprovechados por los que perviven, incluso incorporan gracias a ser naturalmente competentes cualquier fragmento de DNA que podría incluir genes de resistencia si se encontraban en el genoma de los predecesores. También los organismos que no son naturalmente competentes como *E. coli* han adquirido numerosos mecanismos que facilitan la transferencia génica que permiten adquirir con facilidad genes de resistencia presentes en la población y que en presencia de un antibiótico darán ventaja a los individuos que los incorporan.

Es más, las bacterias adquirieron desde su origen una cubierta rígida, el peptidoglicano que les permite concentraciones inusitadas de moléculas en el citoplasma, tanto como para provocar un turgor casi el triple de una olla a presión.

Es bien sabido que las reacciones bioquímicas del metabolismo sólo son posibles en centros activos de enzimas que han de tener una estructura muy

precisa por lo que están muy poco diversificados. La diversidad de las bacterias surge sin duda por la diferente forma de regular la expresión de sus genes y la interacción entre sus proteínas. La concentración de las macromoléculas en el citoplasma bacteriano sirve así para ensayar y seleccionar un número prácticamente inagotable de interacciones cuyo resultado global en el crecimiento y la proliferación lo pueden ensayar sin riesgo de que desaparezca la especie, probando así las casi infinitas combinaciones para resistir en los diversos ambientes a los que se enfrentan. Esto incluye por supuesto el ataque por los antimicrobianos con los que tratemos en el futuro cualquier infección.

Miguel Vicente

Colaboradores

Yesenia Acosta-Mosquera Md, MSc.

Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Noreste, Corrientes 3400, Argentina. [1.2]

Juan Diego Ávila Paredes

Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Espíritu Santo, Samborondón, Ecuador. [2.3]

César Bedoya, MSc. PhD

Laboratorio de Biología Molecular, Hospital” Luis Vernaza”, Loja 700, Guayaquil, Ecuador.

Facultad de Ciencias de la Salud y Desarrollo Humano, Universidad ECOTEC, Vía Samborondón Km. 13.5, Samborondón, Ecuador. [3.2]

Lda. María José Cáceres

Laboratorio de Ciencias Ómicas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Espíritu Santo, Samborondón 092301, Ecuador. [1.1, 1.2]

Washington B. Cárdenas, MSc. PhD

Laboratorio para Investigaciones Biomédicas, Facultad de Ciencias de la Vida, Escuela Superior Politécnica del Litoral. [3.1]

Peter Chedraui, Med, MSc. PhD

Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad “Espíritu Santo”, Km. 2.5 Vía a Samborondón, Samborondón, Ecuador. [3.2]

Evelin Cuadros-Buenaventura

Laboratorio para Investigaciones Biomédicas, Facultad de Ciencias de la Vida, Escuela Superior Politécnica del Litoral. [3.1]

Lda. Carmen Matías De la Cruz

Laboratorio para Investigaciones Biomédicas, Facultad de Ciencias de la Vida, Escuela Superior Politécnica del Litoral [ESPOL], Guayaquil, Ecuador.

Licenciatura en Nutrición y Dietética, Facultad de Ciencias de la Vida, Escuela Superior Politécnica del Litoral [ESPOL], Guayaquil, Ecuador. [2.1]

Gustavo Escobar, MSc.

Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Av. Pdte. Carlos Julio Arosemena Tola Km 1 ½, Guayaquil, Ecuador. [3.2]

Maylen Espinosa, Md, MSc

Laboratorio de Microbiología, Hospital IESS “Ceibos” Av. del Bombero, Guayaquil, Ecuador. [3.2]

Dr. Telmo Fernández Ronquillo

λhomenaje póstumo. Guayaquil, Ecuador [4.2]

Andrea Orellana-Manzano MSc. PhD

Laboratorio para Investigaciones Biomédicas, Facultad de Ciencias de la Vida, Escuela Superior Politécnica del Litoral [ESPOL], Guayaquil, Ecuador.

Licenciatura en Nutrición y Dietética, Facultad de Ciencias de la Vida, Escuela Superior Politécnica del Litoral [ESPOL], Guayaquil, Ecuador. [2.1]

Marynes Montiel, MSc. PhD

Escuela Superior Politécnica del Litoral [ESPOL]. Facultad de Ciencias de la Vida, Campus Gustavo Galindo, Km. 30.5. Vía Perimetral, Guayaquil, 090902, Ecuador. [2.2]

Diego Morales Viteri, MSc

Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública-INSPI. Centro de Referencia Nacional de Vectores, Guayaquil, Ecuador. [4.1]

Gabriel Morey León, MSc. Ph.D

Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Espíritu Santo, Universidad ECOTEC, Km 13.5 Samborondón, Samborondón, Ecuador. [2.3]

Lda. María Gabriela Munizaga

Laboratorio para Investigaciones Biomédicas, Facultad de Ciencias de la Vida, Escuela Superior Politécnica del Litoral [ESPOL], Guayaquil, Ecuador.

Licenciatura en Nutrición y Dietética, Facultad de Ciencias de la Vida, Escuela Superior Politécnica

del Litoral [ESPOL], Guayaquil, Ecuador. [2.1]

Angel Ortiz, Md, MSc

Laboratorio KOCH, Costanera 1000 entre Ilanes y Mirtos, Urdesa Central, Guayaquil, Ecuador. [3.2]

Blga. Andrea Quijije

Laboratorio para Investigaciones Biomédicas, Facultad de Ciencias de la Vida, Escuela Superior Politécnica del Litoral. [3.1]

Paul Quintanao, MSc

Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública-INSPI. Centro de Referencia Nacional de Vectores, Guayaquil, Ecuador. [4.1]

Sunny Sánchez, MSc. PhD

Facultad de Ciencias de la Salud y Desarrollo Humano, Universidad ECOTEC, Vía Samborondón Km. 13.5, Samborondón, Ecuador. [3.2]

Yudira Soto, MSc. PhD

Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí”, Autopista Novia del Mediodía, Km 6 ½, La Lisa, La Habana, Cuba. [3.2]

Biotel. Juan Carlos Tapia

Laboratorio de Ciencias Ómicas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Espíritu Santo, Samborondón 092301, Ecuador. [1.1, 1.2]

ÍNDICE

Introducción	3
Prólogo	5
Colaboradores	11
Sección 1. HONGOS	17
1.1 Candida, el principal hongo patógeno en humanos.....	17
1.1.1. Biología.....	17
1.1.1.1. Características generales de Candida.....	17
1.1.2. Epidemiología y clínica.....	20
1.1.2.1. Epidemiología.....	20
1.1.2.2. Cuadro clínico y resistencia.....	20
1.1.3. Diagnóstico.....	21
1.1.3.1. Técnicas de diagnóstico de Candida en laboratorio mediante cultivo...	21
1.1.3.2. Técnicas de laboratorio para diagnosis de Candida sin uso de cultivo...	23
1.1.4. Candida, un caso especial en Guayaquil, Ecuador.....	25
1.1.4.1. Desafíos prácticos en el estudio de Candida en Ecuador.....	38
1.2. Histoplasmosis, una problemática creciente.....	45
1.2.1. Biología.....	45
1.2.2. Epidemiología y clínica.....	49
1.2.2.1. Clasificación.....	55
1.2.2.2. Histoplasmosis en el niño.....	57
1.2.3. Diagnóstico y tratamiento.....	58
1.2.3.1. Diagnóstico.....	58
1.2.3.2. Tratamiento.....	60
1.2.4. Estado del arte sobre la enfermedad y el agente etiológico en el.....	61
Sección 2. BACTERIAS	69
2.1. Trazando la ruta de Helicobacter pylori: Perspectivas sobre su impacto en la salud...	69
2.1.1. Biología.....	69
2.1.2. Epidemiología y clínica.....	71
2.1.3. Diagnóstico.....	73
2.1.4. Estado del arte sobre la enfermedad y el agente etiológico en el.....	76
2.2. Escherichia coli, diseminación y relación con enfermedades infecciosas...	83
2.2.1. Biología.....	83

2.2.1.1. Características Generales.....	83
2.2.1.2. Hábitat.....	85
2.2.2. Epidemiología y Clínica.....	85
2.2.3. Diagnóstico.....	93
2.2.4. Estado del arte sobre la enfermedad y el agente etiológico en el.....	94
2.3. Mycobacterium tuberculosis: Biología, epidemiología y perspectivas en el Ecuador.....	101
2.3.1. Biología.....	101
2.3.1.1. Características del genoma de M. tuberculosis.....	102
2.3.1.2. Proteínas de M. tuberculosis.....	103
2.3.2. Epidemiología y Clínica.....	104
2.3.2.1. Epidemiología.....	104
2.3.2.2. Clínica.....	104
2.3.2.3. Tuberculosis pulmonar.....	105
2.3.2.4. Tuberculosis extrapulmonar.....	106
2.3.3. Diagnóstico.....	107
2.3.3.1. Tratamiento.....	112
2.3.4. Estado del arte sobre la tuberculosis en el Ecuador.....	115
Sección 3. VIRUS.....	133
3.1. Mecanismos de evasión de la respuesta inmune innata antiviral por Arbovirus en mamíferos.....	133
3.1.1. Biología.....	133
3.1.1.1. Género Flavivirus.....	133
3.1.1.2. Género Alfavirus.....	134
3.1.1.3. Orden Bunyavirales.....	135
3.1.1.4. Respuesta inmune innata ante infecciones causadas por arbovirus.....	136
3.1.1.4.1. cGAS-STING.....	140
3.1.1.4.2. Sistema de complemento.....	141
3.1.1.4.3 Amplificación de la respuesta inmune innata antiviral.....	141
3.1.2. Epidemiología y clínica.....	144
3.1.2.1. Mecanismos de evasión inmune innata de los arbovirus.....	144
3.1.2.2. Arbovirus en Ecuador.....	157
3.1.2.2.1. Historia y epidemiología clínica.....	158
3.1.3. Diagnóstico.....	164
3.1.4. Perspectiva de futuro.....	165

3.2. Epidemiología del virus del papiloma humano en mujeres ecuatorianas con lesiones cervicouterinas y cáncer.....	197
3.2.1. Biología.....	197
3.2.1.1. Características generales del Virus del Papiloma Humano.....	197
3.2.1.2. Organización genómica del virus.....	198
3.2.1.3. Organización estructural del virus.....	199
3.2.1.4. Taxonomía.....	200
3.2.2. Epidemiología y clínica.....	201
3.2.2.1. Clasificación del VPH está basada en la secuenciación nucleotídica del MAL [Marco Abierto de Lectura].....	201
3.2.2.2. Variantes del VPH.....	201
3.2.2.3. Ciclo biológico del VPH.....	202
3.2.2.4. Manifestaciones clínicas.....	204
3.2.3. Diagnóstico.....	206
3.2.3.1. Diagnóstico citológico e histológico de las lesiones cervicales.....	206
3.2.3.2. Diagnóstico por PCR.....	208
3.2.3.3. Cebadores MY.....	208
3.2.3.4. Hybrid Capture 2 [HC2; Digene-Qiagen].....	209
3.2.3.5. Cervista® HPV [Hologic, Inc.].....	209
3.2.3.6. Cobas 4800 HPV [Roche Diagnostics].....	209
3.2.3.7. Abbott Real-Time High-Risk HPV [ART; Abbott Molecular].....	209
3.2.3.8. Ensayos para la genotipificación del VPH.....	210
3.2.3.9. Anyplex® II HPV28 detection [H28] [Seegene®, Corea del Sur].	211
3.2.4. Estado del arte sobre la enfermedad y el agente etiológico en el.....	212
3.2.4.1. Epidemiología molecular del VPH en el Ecuador.....	216
Sección 4. PARÁSITOS.....	225
4.1. Manejo Clínico y epidemiológico de la Leishmaniasis en el Ecuador.	225
4.1.1. Biología.....	225
4.1.1.1. Biología del vector.....	225
4.1.1.2. Biología del parásito.....	227
4.1.1.3. Ciclo de vida.....	229
4.1.1.4. Modos de transmisión.....	231
4.1.2. Epidemiología de la enfermedad.....	231
4.1.2.1. Factores de riesgo.....	233
4.1.2.2. Factores ambientales.....	233

4.1.2.3. Factores sociales.....	234
4.1.2.4. Migración.....	234
4.1.2.5. Actividades de prevención y control de la enfermedad.....	234
4.1.2.6. Manifestaciones clínicas.....	236
4.1.2.7. Coinfecciones de leishmaniasis cutánea, mucocutánea y visceral..	238
4.1.3. Diagnóstico.....	238
4.1.3.1. Leishmaniasis cutánea, mucosa y mucocutánea.....	238
4.1.3.2. Leishmaniasis visceral.....	240
4.1.3.3. Tratamiento de la enfermedad.....	240
4.1.4. Leishmaniasis en el Ecuador.....	243
4.1.4.1. Vectores de Leishmaniasis en el Ecuador.....	246
4.2. Toxoplasmosis, un desafío continuo en Salud pública.....	253
4.2.1. Biología.....	253
4.2.1.1. Datos históricos.....	253
4.2.1.2. Trofozoítos.....	254
4.2.1.3. Ciclo evolutivo.....	255
4.2.2. Epidemiología y clínica.....	256
4.2.2.1. Infección por ooquistes.....	257
4.2.2.2. Infección por quistes.....	257
4.2.2.3. Infección transplacentaria.....	257
4.2.2.4. Otros mecanismos de transmisión.....	258
4.2.2.5. Prevalencia de la infección.....	258
4.2.2.6. Curso clínico.....	259
4.2.2.7. Patogenia.....	261
4.2.3. Diagnóstico.....	262
4.2.3.1. Interpretación de resultados.....	264
4.2.3.2. Tratamiento.....	265
4.2.3.3. Pronóstico.....	266
4.2.3.4. Prevención.....	266
4.2.4. Toxoplasmosis en Ecuador.....	267
Conclusiones generales del libro y perspectivas futuras.....	275

HONGOS

1.1. *Candida*, el principal hongo patógeno en humanos

Derly Andrade¹, María José Cáceres¹, Juan Carlos Tapia¹

¹Laboratorio de Ciencias Ómicas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Espíritu Santo, Samborondón 092301, Ecuador

1.1.1. Biología

1.1.1.1. Características generales de *Candida*

El género *Candida*, Berikhout 1923 (Lachance et al., 2011), está ampliamente distribuido en la naturaleza, incluyendo especies saprofitas o parasitarias que usan al humano y otros animales como huéspedes. El género comprende aproximadamente 200 especies, asexuales en su mayoría y con morfología unicelular (Kreulen et al., 2023). Estudios taxonómicos han tratado de diferenciar algunas especies del género *Candida* pero la similitud de la morfología y fisiología impiden la correcta clasificación de algunas especies (Fontecha et al., 2019). Consideramos, además, que desde el año 2019 muchas especies de hongos de importancia médica fueron taxonómicamente reclasificadas y eso incluye a varias especies del género *Candida* (Fontecha et al., 2019; Kidd et al., 2023) (Tabla 1.1.1).

Tabla 1.1.1.

Resumen de cambios de nomenclatura en el género *Candida* clínicamente importantes asociadas a infecciones invasivas, incluida la fungemia.

Nombre (s) previo	Nombre actual
<i>Candida auris</i>	<i>Candidozyma auris</i>
<i>Candida bracarensis</i>	<i>Nakaseomyces bracarensis</i>
<i>Candida catenulata</i>	<i>Diutina catenulata</i>
<i>Candida colliculosa</i>	<i>Torulaspora delbrueckii</i>
<i>Candida fabianii</i>	<i>Cyberlindnera fabianii</i>
<i>Candida famata</i>	<i>Debaryomyces hansenii</i>
<i>Candida glabrata</i>	<i>Nakaseomyces glabratus</i>
<i>Candida guilliermondii</i>	<i>Meyerozyma guilliermondii</i>
<i>Candida haemulonii</i>	<i>Candidozyma haemuli</i>

<i>Candida krusei</i>	<i>Pichia kudriavzevii</i>
<i>Candida kefyr</i> , <i>Candida pseudotropicalis</i>	<i>Kluyveromyces marxianus</i>
<i>Candida lipolytica</i>	<i>Yarrowia lipolytica</i>
<i>Candida lusitaniae</i>	<i>Clavispora lusitaniae</i>
<i>Candida nivariensis</i>	<i>Nakaseomyces nivariensis</i>
<i>Candida neorugosa</i>	<i>Diutina neorugosa</i>
<i>Candida norvegensis</i>	<i>Pichia norvegensis</i>
<i>Candida pararugosa</i>	<i>Diutina pararugosa</i>
<i>Candida pelliculosa</i> , <i>Pichia anomala</i>	<i>Wickerhamomyces anomalus</i>
<i>Candida pseudorugosa</i>	<i>Diutina pseudorugosa</i>
<i>Candida rugosa</i>	<i>Diutina rugosa</i>

Nota: ^a Especie está pendiente de descripción formal. Adaptado de Kidd, *et al.*, 2023

Típicamente, hongos del género *Candida* spp. son conocidos como patógenos oportunistas de humanos, causante principal de fungemia nosocomial e infecciones fúngicas invasivas (IFIs) (Montagna et al., 2013). *Candida* spp. es considerada como la tercera causa más común de IFIs en pacientes de la Unidad de Cuidados intensivos (UCI), Caracterización urinaria prolongada o, en pacientes que reciben tratamientos antimicrobianos de amplio espectro (Angiolella et al., 2024), los individuos en condiciones de inmunosupresión por VIH y ancianos presentan mayor riesgo de desarrollar candidiasis invasora ya que están expuestos a instrumentos hospitalarios invasivos, exposición antibacteriana y largas estadías en UCI. Se ha estimado que al menos entre el 5 al 10 % de 1000 pacientes hospitalizados en UCI presentarán enfermedades asociadas a hongos y especialmente a la candidiasis invasora causando alta tasa de mortalidad incluso llegando a ser más alta que la tasa de mortalidad de sepsis severa.

La candidiasis presenta una tasa de mortalidad del 15-35% en adultos y 10-15% en neonatos. Se calcula que el 90% de las infecciones invasivas por *Candida* son causadas por *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata* y *Candida parapsilosis*, especies que han mostrado una alta resistencia a los medicamentos antifúngicos (Delaloye & Calandra, 2014; Soriano et al., 2023). Agrava el hecho de que existe evidencia de transmisión horizontal en *Candida* entre pacientes, lo que sugiere una distribución de especies variable (Cutler et al., 2011). Actualmente no se disponen de vacunas antifúngicas y no se

han generado cepas de hongos con patogenicidad atenuada, por tanto, urge la necesidad de encontrar nuevas terapias antifúngicas debido a la creciente frecuencia de Candidiasis invasiva y aparición de cepas resistentes a múltiples fármacos. La candidiasis se puede clasificar en tres categorías: candidiasis orofaríngea/esofágica (que se desarrolla en la boca y la garganta comúnmente llamada aftas), candidiasis vulvovaginal/genital (que se desarrolla debido al crecimiento excesivo de levadura en la vagina) y candidiasis invasiva (que ocurre cuando *Candida* ingresa al torrente sanguíneo) (Talapko et al., 2021). La patogenicidad de *Candida* y la incidencia de la candidiasis dependen del estado inmunológico de la célula huésped a través de un delicado equilibrio entre los hongos y el estado inmunológico del huésped (Soltész et al., 2015).

Se han identificado algunos factores que pueden predisponer a una candidiasis, estos factores surgen de una alteración en el sistema de defensa del huésped, donde tanto factores inmunológicos como no inmunológicos modifican el microambiente (Figura 1.1.1) y desempeñan un papel crucial, creando condiciones favorables para la proliferación de *Candida* (Patel, 2022).



Figura 1.1.1. Factores que alteran el microambiente y que se relacionan con mayor riesgo de infección por *Candida*. Creado en Illustrator.

1.1.2. Epidemiología y clínica

1.1.2.1. Epidemiología

Según lo reportado por Eggimann, P y colaboradores en 2011, existen claras variaciones de prevalencia de especies de *Candida* dependiendo de la distribución geográfica. *C. albicans* es la especie más frecuente en todos los continentes, pero algunas de las especies como *C. glabrata* y *C. parapsilosis* son predominantes en Norteamérica y Suramérica, mientras que en Europa *C. glabrata* es una especie emergente. Países suramericanos como Brasil han reportado un incremento de especies de *Candida* que son poco frecuentes en su distribución y epidemiología comparado con lo reportado mundialmente, mientras que en el caso de Ecuador estudios que determinen la presencia y distribución no son claros.

Algunos estudios realizados en ginecoobstetricia han determinado la presencia de *C. albicans* en la mayoría de los pacientes y algunos casos incluyen a *C. stellatoidea* determinadas por morfología de los tubos germinativos y zimograma del hongo. Estudios realizados en pacientes con prótesis totales con enfermedades crónicas no transmisibles como la mellitus tipo II y la hipertensión arterial desarrollan infecciones relacionadas con *C. albicans* (Armas-Márquez, MB & Muñoz-Mora, J.E, 2017).

1.1.2.2. Cuadro clínico y resistencia

Uno de los principales problemas en muchos de los casos es que los síntomas de *Candida* son generales, su cuadro clínico es inespecífico en cuanto a sus signos y síntomas e indistinguible incluso de infecciones bacterianas. Estas características impiden diagnosticar la enfermedad a tiempo o provocan un diagnóstico erróneo, incrementando las condiciones crónicas de candidiasis (Soriano et al., 2023).

En los últimos años se ha incrementado la cantidad de cepas de *Candida* que presentan resistencia a fluconazol y voriconazol, en particular de *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* y *C. krusei*. Uno de los pocos estudios relacionados con resistencia antifúngica en aislados de *Candida* se realizó con el objetivo de determinar la sensibilidad in vitro al fluconazol de 2.139 aislamientos de especies de *Candida* provenientes de pacientes atendidos en consulta externa o en salas de hospitalización de centros asistenciales en Colombia, Ecuador y Venezuela usando el método BIOMIC. Los resultados mostraron una alta tasa de resistencia al Fluconazol en *C. albicans*, *C. glabrata* y *C. parapsilosis*. Los centros con mayor porcentaje de *C. albicans* resistente a fluconazol se observó en el Hospital Militar de Ecuador, seguido del Hospital Universitario de Caracas, Venezuela (de Bedout, C et al., 2003). Particularmente en Ecuador,

la resistencia de *Candida* al fluconazol fue del 6,8%, siendo *Candida albicans* la que mostró mayor susceptibilidad (92,1%). Una de las especies de *Candida* que más preocupación generan en el ambiente médico es *Candida auris* debido a que se está propagando rápidamente por los entornos sanitarios de todo el mundo. Esta especie puede sobrevivir en el medio ambiente durante varias semanas y una vez introducida en el entorno hospitalario, el riesgo de transmisión es alto, lo que requiere estrictas medidas de control de infecciones para prevenir la transmisión (Kumar et al., 2023).

Uno de los desafíos cuando se trata de infecciones por *C. auris* es la dificultad para detectar y diagnosticar la infección. *C. auris* a menudo se identifica erróneamente como otras especies de *Candida*, lo que lleva a un diagnóstico retrasado y un tratamiento inadecuado (Chowdhary et al., 2023). Esto pone en manifiesto la necesidad de mejorar los métodos de laboratorio y la conciencia clínica de este patógeno emergente. Además de los desafíos en el diagnóstico, el manejo de las infecciones por *C. auris* se complica por su resistencia a múltiples agentes antifúngicos (Ostrowsky et al., 2020). Las opciones de tratamiento para *C. auris* son limitadas. En algunos casos, se ha encontrado que el organismo es resistente a las 3 clases de medicamentos antifúngicos comúnmente utilizados para tratar las infecciones por *Candida*. Esto subraya la necesidad de desarrollar nuevos agentes antifúngicos, implementar medidas adecuadas de control de infecciones y diseñar enfoques de tratamiento adecuados.

1.1.3. Diagnóstico

1.1.3.1. Técnicas de diagnóstico de *Candida* en laboratorio mediante cultivo

El cultivo en placa de las levaduras se basa en identificarlas de forma macroscópica y microscópica, incluyendo la morfología de colonia, coloración, forma microscópica de la levadura. Además, se pueden aplicar métodos de identificación por baterías bioquímicas y de asimilación de nutrientes (Evren et al., 2022). Estos métodos tienen limitaciones en sensibilidad y lento proceso de resultados. Algunas especies de *Candida* spp. pueden crecer entre las 48 y 72 horas, pero los cultivos se pueden analizar sólo dos semanas después. El diagnóstico de la candidiasis invasora sigue siendo difícil en la actualidad, ya que se debe recurrir a hemocultivos para ser detectados ciertas especies tales como *C. albicans*, *C. parapsilopsis* y *C. tropicalis*, los cuales se detectan entre tres a cinco días; mientras que *C. krusei* y *C. glabrata* tardan hasta diez días en crecer y poder ser detectadas. La utilización de hemocultivos representa un problema de sensibilidad de hasta un 50% y solamente se detectará en

pacientes con candidemia simple o secundaria a una candidiasis profunda (Natesan & Krishnan, 2023).

Una de las actividades principales dentro del diagnóstico de Candidemias es la realización pruebas de susceptibilidad a los antifúngicos, esto requiere de la exposición estandarizada del hongo a diferentes concentraciones del fármaco en medios líquidos o sólidos utilizando protocolos de referencia (CLSI y EUCAST). Las desventajas de estos métodos fenotípicos incluyen una baja reproducibilidad debido a cambios operativos sutiles y una posible ausencia de puntos de corte. Además, requieren mucha mano de obra y mucho tiempo, lo que tiene un impacto directo en la mortalidad (Alastruey-Izquierdo & Martín-Galiano, 2023; Chamilos et al., 2008).

Por el contrario, la detección de mutaciones genéticas mediante secuenciación demuestra ser más eficaz que la concentración mínima inhibitoria (CMI) para determinar el éxito del tratamiento antifúngico. La secuenciación basada en Sanger ha permitido determinar algunas de estas mutaciones, pero no permite realizar identificación de varios genes al mismo tiempo. No obstante, el método de secuenciación de Sanger convencional o la PCR en tiempo real solo pueden analizar un conjunto limitado de genes. El uso de MS MALDI-TOF para detectar marcadores de resistencia es una alternativa viable (Alastruey-Izquierdo & Martín-Galiano, 2023; Maenchantrarath et al., 2022), que ofrece resultados rápidos pero carece de protocolos estandarizados para su uso generalizado (Durand et al., 2021).

Por otra parte, la secuenciación masiva de siguiente generación (NGS siglas en inglés), permite presentar una vista total de los genes del hongo y así determinar aquellas mutaciones puntuales en diferentes genes. Pocos han sido los estudios enfocados a marcadores de resistencia o genes en sí, aunque ha sido posible identificar genes relacionados a la resistencia a drogas en diferentes especies de *Candida* (Arendrup & Patterson, 2017).

Con el auge de la Inteligencia artificial, existen en la actualidad iniciativas que buscan simplificar el sistema de identificación de *Candida*. Un ejemplo de esto es el trabajo realizado por Castro et al. 2022. En este estudio se identificaron especies de *Candida* mediante el análisis de compuestos orgánicos volátiles de cultivos adquiridos e interpretados mediante métodos de Nariz Electrónica e Inteligencia Artificial y obtuvieron una precisión superior al 90% en la identificación de hongos (Bastos et al., 2024). Este tipo de investigaciones abordan los desafíos en la clasificación taxonómica tradicional debido a similitudes morfológicas y fisiológicas.

1.1.3.2. Técnicas de laboratorio para diagnosis de *Candida* sin uso de cultivo

Este tipo de técnicas son un importante aporte en el diagnóstico y manejo de la enfermedad en vía de evitar la candidiasis invasiva, aunque sus principales limitantes son el alto precio económico y difícil estandarización de diagnóstico de especies específicas.

- **Técnicas moleculares:** El uso de herramientas moleculares para la detección de *Candida* se ha realizado principalmente mediante PCR en tiempo real a especies importantes como *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. kefyr*, *C. krusei*, *C. parasilopsis*, *C. guilliermondi* y *C. tropicales* mediante el sistema Taqman (Perkin Elmer, Applied Biosystems, USA) (Camacho-Cardoso et al., 2023). La mayoría de los métodos de diagnóstico molecular que utilizan ácido nucleico suelen constar de dos procesos clave: extracción y amplificación de ADN. El factor esencial que determina el éxito del paso de amplificación es la calidad y eficacia del proceso de extracción de ADN. La presencia de paredes celulares robustas en *Candida* spp., compuestas de quitina, glucano, manano y glicoproteína, plantea desafíos importantes para los procedimientos de extracción de ADN (He et al., 2023). El método de PCR puede detectar especies comunes de *Candida* en 48 horas, lo que ayuda al diagnóstico temprano de candidiasis invasiva, a diferencia de los métodos de cultivo tradicionales que demoran hasta dos semanas (Camacho-Cardoso et al., 2023). Una técnica derivada de PCR es la técnica LAMP, la cual es capaz de detectar la especie *Candida* con alta sensibilidad y especificidad, sin necesidad de costosos instrumentos (Fallahi et al., 2020).
- **Técnicas serológicas:** Actualmente se utilizan kits determinados para poder detectar a especies en particular como *C. albicans* mediante CandiSelect® (Sanofi Diagnostic Pasteur, Francia), Fluoroplate® (Merck, Alemania), Murex CA 50® Diagnostic (USA) y Albicans ID® (BioMerieux, Francia), Platelia Candida Ag Plus y Platelia Candida Ab Plus EVOLISTM Twin Plus (Bio-Rad, Marnes-la-Coquette, Francia).
- El estudio de biomarcadores y la producción de anticuerpos como herramientas inmunológicas para la detección temprana de infecciones fúngicas es de amplio interés en aplicación de terapias eficientes, en este sentido el uso de proteínas recombinantes y de péptidos sintéticos generados a partir de estudios de modelamiento estructural, son una estrategia atractiva para la producción de anticuerpos contra potenciales especies patógenas y que son difíciles de purificar y cultivar (Leroy

et al., 2023). Hasta el momento no se ha desarrollado una metodología serológica de detección temprana de especie-específica de *Candida*.

- **Secuenciación de Siguiete generación (en sus siglas en inglés NGS):** Dado que la secuenciación constituye la piedra angular de la identificación molecular de hongos, se han desarrollado muchas modalidades y plataformas sofisticadas. Estas técnicas no se limitan simplemente a la identificación de especies de hongos conocidas en el laboratorio de rutina, sino que es de suma importancia para descifrar las especies de hongos patógenos y saprofitos emergentes que tienen el potencial de infectar a los humanos (Salem-Bango et al., 2023). La epidemiología genómica, basada en la tecnología de secuenciación del genoma completo y el análisis bioinformático, puede compensar las deficiencias de los métodos tradicionales de tipificación molecular y proporcionar una visión novedosa de la evolución genética y la transmisión de hongos patógenos. Existe una necesidad clínica particularmente urgente de utilizar NGS para ayudar a identificar los hongos que causan infecciones y prevenir impactos negativos en la salud pública (El-Kamand et al., 2019).

Aunque hay muchas modalidades de secuenciación disponibles, aún se espera una plataforma de diagnóstico ideal para satisfacer la diversidad de infecciones fúngicas en las etapas iniciales, por ejemplo, es importante estandarizar procedimientos para la recolección de muestras, extracción e identificación de ácidos nucleicos, control de calidad, pipelines e interpretación de resultados normalizados. Es importante considerar desde la parte clínica que, cuando los síntomas indican la posibilidad de una infección por hongos o la identificación de un patógeno desconocido después del cultivo, se debe considerar e incorporar la tecnología NGS al diagnóstico clínico. Por tanto, esta tecnología debería implementarse en los centros hospitalarios con urgencia (Nafea et al., 2024).

Una técnica de secuenciación y de identificación en muestras complejas es la secuenciación de metagenoma la cual está siendo aplicado a la identificación de hongos ya que ha presentado una notable disminución de los costos de secuenciación y ha mejorado en precisión dentro de las tecnologías de secuenciación (Colabella et al., 2018; Donovan et al., 2018).

1.1.4. *Candida*, un caso especial en Guayaquil, Ecuador

Hospitales de alta complejidad en Guayaquil como es el caso del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social (IESS) “Teodoro Maldonado Carbo” (HTMC) atiende a una amplia población de personas inmunodeprimidas y de alto riesgo. El mayor número de registros de personas con VIH en el Ecuador se encuentran en la provincia Guayas (46,45% de la población) (Ministerio de Salud Pública, 2016), mientras la atención de consultas de morbilidad en personas de la tercera edad ha incrementado desde el 2011. Estas poblaciones presentan una alta vulnerabilidad en la adquisición de infecciones oportunistas incluidas las invasiones fúngicas. La candidiasis es una de las principales enfermedades fúngicas, a pesar de que no se tienen cifras concretas de diagnósticos de esta enfermedad en el Ecuador.

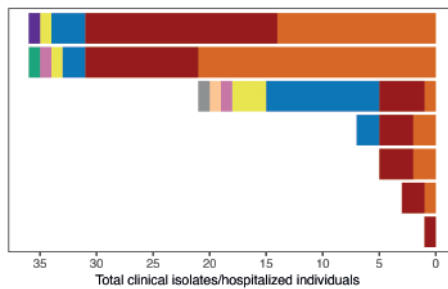
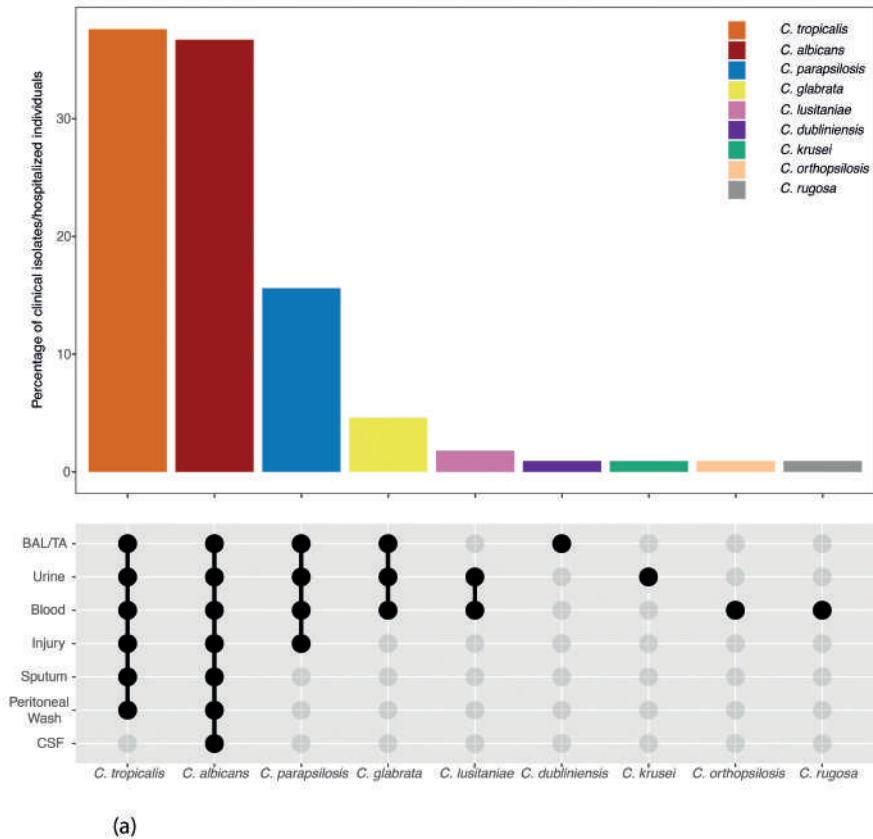
Una de los principales prioridades de investigación en salud 2021 -2025 en Ecuador acordados en el Ministerio de Salud Pública consiste en enfocarse en áreas que incluyen las infecciones comunes, VIH y Tuberculosis, maternidad, Neonatología entre otras, las cuales son aplicadas a población que tiene o tendrá contacto con la UCI. Aunque no se ha tenido en cuenta una línea que incluya la enfermedades fúngicas o como la candidiasis dentro de las diferentes áreas de interés, es necesario desarrollar investigaciones de esta línea, ya que la mayoría de población vulnerable en centros médicos tendrá influencia de esta importante enfermedad y por ende constituye un problema de salud pública en el país, es preocupante además que dentro de este plan estratégico tampoco se considera investigaciones relacionadas con resistencia microbiana en general (Ministerio de Salud, <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2023/06/PEI-MSP-MAYO-2023-SUSCRITO.pdf>). Este último tema fue tratado en el Plan Decenal en Salud 2022-2031 dentro de las estrategias, acciones y metas como “Fortalecimiento de planes de intervención de salud pública para la prevención, control y eliminación de enfermedades infecciosas desatendidas” (Ministerio de Salud Pública, Ecuador, 2022). Sin embargo, todavía las enfermedades causadas por agentes etiológicos fúngicos no son consideradas como problema de salud pública en el país.

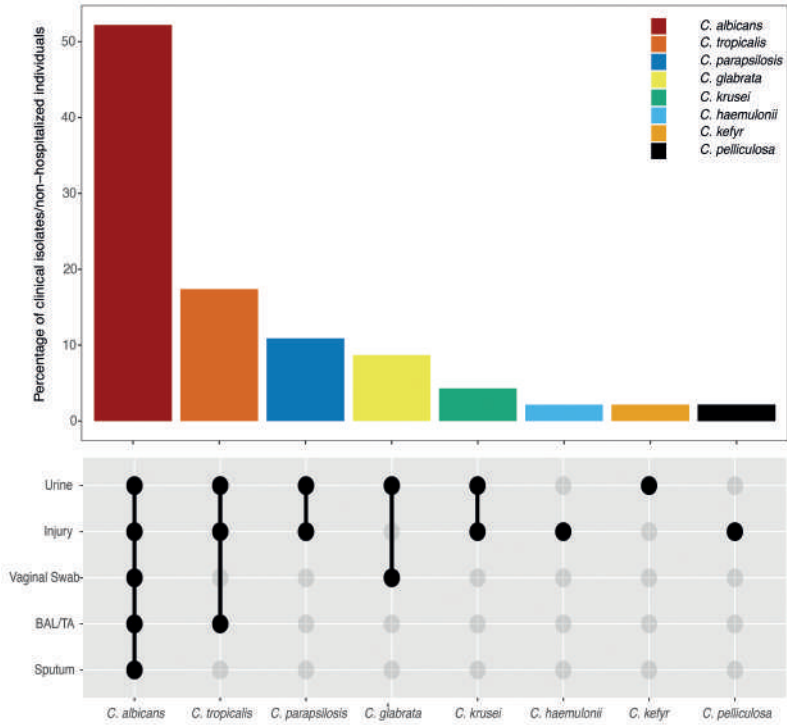
La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha designado recientemente a *C. albicans* como un grupo de prioridad crítica, mientras que *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* y *C. glabrata* se han clasificado en el grupo de alta prioridad de patógenos fúngicos. Esta clasificación tiene como objetivo establecer directrices estandarizadas que se centren específicamente en las medidas preventivas para mejorar las capacidades de los laboratorios, los sistemas de vigilancia, las inversiones sostenibles en investigación y desarrollo, los enfoques innovadores y las intervenciones de salud pública (World Health

Organization, 2022).

La adopción de técnicas moleculares, como el diagnóstico por PCR en tiempo real y las pruebas clínicas que utilizan el NGS para identificar especies de hongos, se está convirtiendo cada vez más en un punto focal para mitigar las tasas de mortalidad y combatir el uso indebido de los medicamentos antimicóticos. A pesar de estos avances, la integración de enfoques moleculares como la secuenciación del genoma completo (WGS) de los hongos en la microbiología clínica representa un obstáculo tangible en Ecuador. Lamentablemente, las políticas públicas existentes no abordan actualmente los aspectos clave de la respuesta mundial a las infecciones por hongos y la resistencia a los antimicóticos en el país. Los esfuerzos por cerrar esta brecha e incorporar estos aspectos cruciales en las estrategias de salud del país son imprescindibles para combatir eficazmente los patógenos fúngicos.

Recientemente, con un esfuerzo realizado por la Universidad Espíritu Santo se ha logrado realizar un seguimiento a infecciones por *Candida* en uno de los hospitales terciarios más grandes de la región costa de Ecuador. Este seguimiento se realizó durante el año 2019 y culminó con el inicio de la pandemia por COVID-19 en marzo de 2020. Durante este tiempo se lograron caracterizar molecularmente 150 aislados clínicos, nuestros resultados mostraron patrones diversos en la distribución de las especies de *Candida* durante el tiempo de recolección de muestras, destacando a las especies *C. albicans* y *C. tropicalis* como predominantes en diversas fuentes clínicas (Figura 1.1.2). Entre los pacientes hospitalizados, *C. albicans* y *C. tropicalis* (37% y 38% respectivamente) fueron las especies más frecuentes, seguidos por *C. parapsilosis* (16%), *C. glabrata* (5%) y otras especies distintas de *Candida albicans* (NAC) (6%) en orden descendente de prevalencia (Acosta-Mosquera et al., 2024). Por el contrario, en los casos de candidemia asociada con la sangre y el líquido cefalorraquídeo (LCR), las especies más comunes fueron *C. parapsilosis* (48%), *C. albicans* (20%) y *C. glabrata* (14%). Además, se detectaron por primera vez en Ecuador especies poco comunes de NCA como *C. haemulonii*, *C. kefyr* y *C. pelliculosa* (Acosta-Mosquera et al., 2024).





(b)

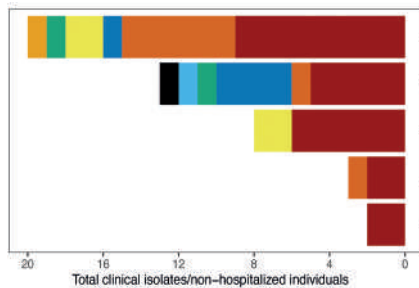


Figura 1.1.2. UpSet Plot, distribución de especies de *Candida* por muestras clínicas en individuos hospitalizados (a) y no hospitalizados (b), recolectados de un hospital terciario en Guayaquil - Ecuador entre enero de 2019 y febrero de 2020. BAL/TA: lavado broncoalveolar/aspirado traqueal, LCR: Fluido cerebrospinal. Extraído de Acosta-Mosquera et al., 2024.

Este trabajo generó importante información genómica de nuevas especies de *Candida* registradas para el Ecuador. Reportamos el primer borrador del genoma de *C. haemulonii* no susceptible a fluconazol y flucitosina aislado de Ecuador (aislado S-CH1). El genoma comprende 9 contigs con un tamaño total del genoma de 13,35 Mb y se predicen 5265 genes que codificadores para proteínas. Los análisis filogenéticos de SNP de genomas de esta especie disponibles en NCBI muestran que este aislado tiene relación con aislados clínicos procedentes de la colección de cepas del “Agricultural Research Service (ARS) NRRL, Peoria, Illinois (Figura 1.1.3). Además, se identificaron varios genes relacionados con hipervirulencia (Figura 1.1.4).

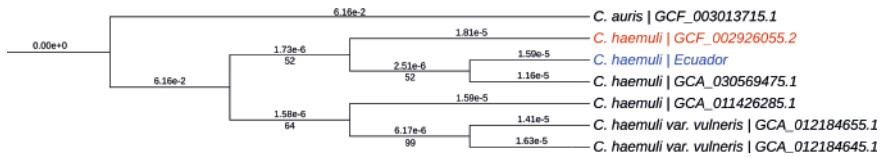


Figura 1.1.3. Relación filogenética del aislado S-CH1 (letras rojas) y todos los genomas publicados disponibles de *C. haemulonii* mediante el “core SNP’s”, incluyendo el genoma de referencia (GCA_002926055). Extraído de Salvatierra et al., 2024 (trabajo no publicado).

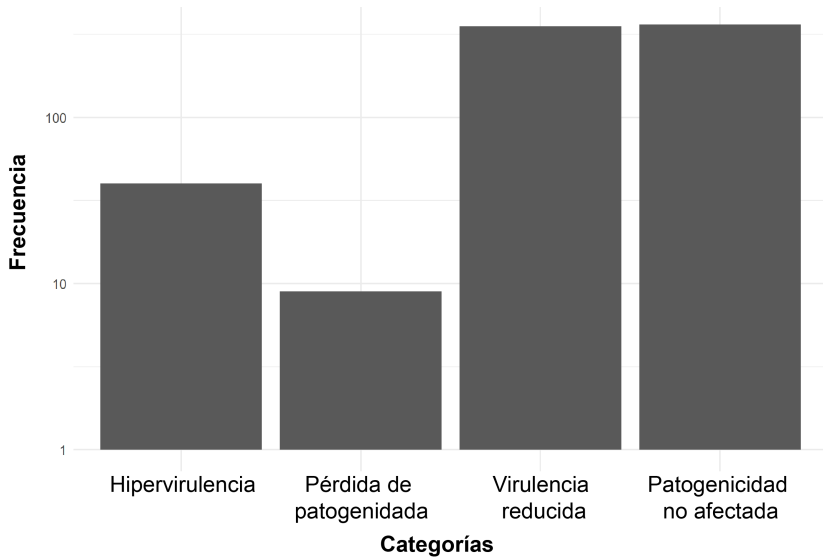


Figura 1.1.4. Frecuencia de genes relacionados con virulencia en aislado S-CH1 de Ecuador. Extraído de Salvatierra et al., 2024 (trabajo no publicado).

Reportamos el primer genoma de *Wickerhamomyces anomalus* (sinónimo *C. pelliculosa*) procedente de un aislado clínico (CpEC_UYES) de Ecuador. Debido a que esta especie se reporta en ambientes terrestres y acuáticos, esta investigación resulta ser muy intrigante pues son pocos los reportes relacionados con procesos infecciosos en humanos. El ensamble de genoma se realizó por métodos híbridos, logrando ensamblarlo en 20 contigs, con un tamaño total del genoma de 14 Mb y aproximadamente 6.309 genes codificantes de proteínas y 174 ARNt. Nuestros resultados muestran además que el genoma del aislado CpEC_UYES presenta un gran número de genes asociados a virulencia compartidos entre los genomas de referencia correspondientes al 87,5%).

Además, se identificaron proteínas asociadas a adhesión los cuales desempeñan un papel fundamental en el proceso de infección de hongos patógenos. Los análisis filogenéticos mostraron que la cepa CpEC_UYES pertenece al clado compuesto por genomas de Brasil, Corea, Tailandia y Pakistán (Figura 1.1.5). A pesar de que este aislado clínico no presenta mayor peligro, notamos que brotes asociados con aislados que presentan resistencia son de preocupación debido a la alta plasticidad de la especie y por presentar alta adaptabilidad a ambientes abióticos.

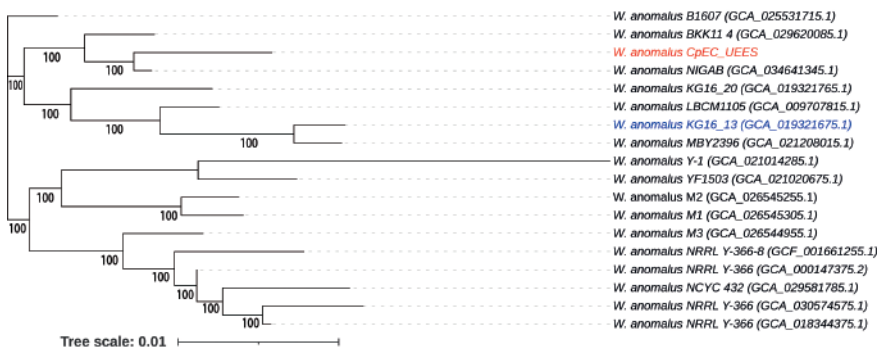
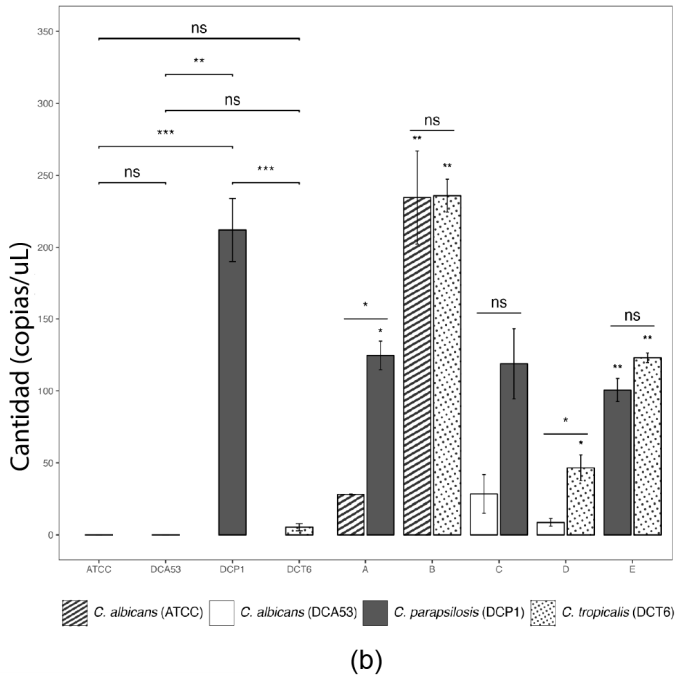
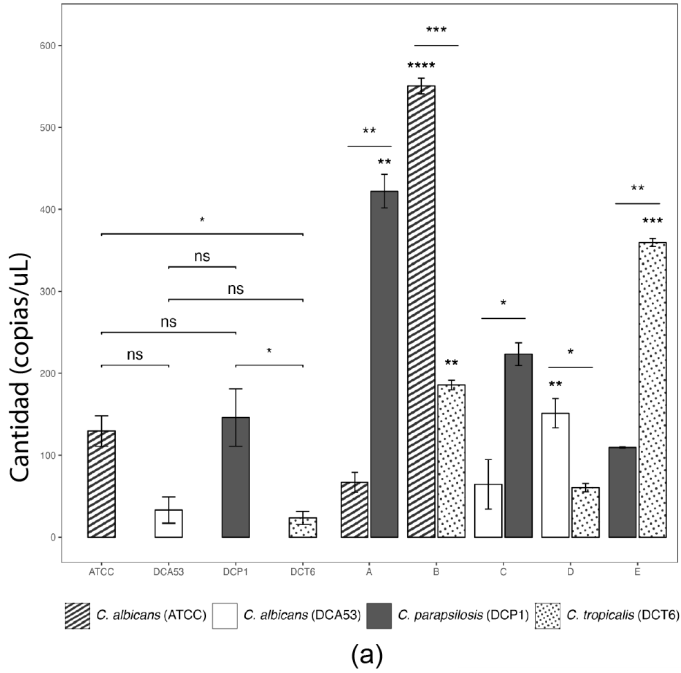


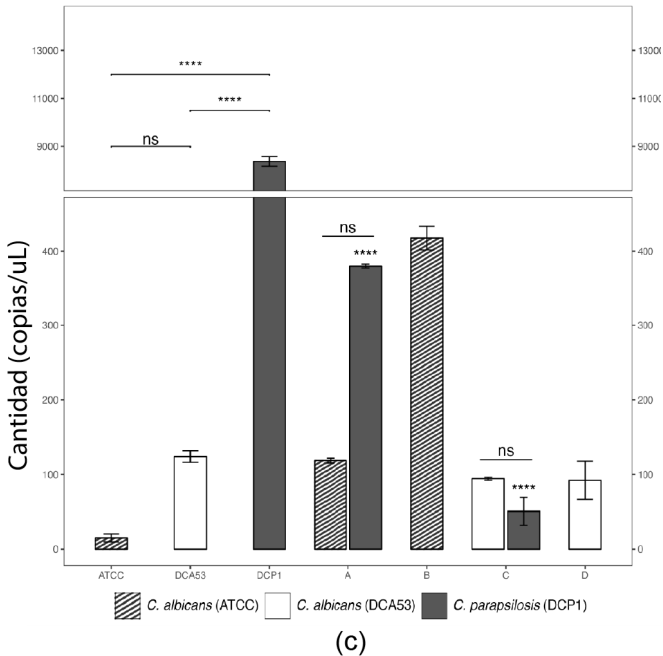
Figura 1.1.5. Filogenia de SNP de aislados de *W. anomalus*. Color azul: genoma de referencia, color rojo: CpEC_UYES. Extraído de Caceres-Valdiviezo et al., 2024 (trabajo no publicado).

Se realizaron varias pruebas para comprender la biología de los aislados de *Candida* en Ecuador, en uno de esos proyectos se evaluó la expresión de genes relacionados con la adhesión, invasión y secreción de proteasas en aislados del torrente sanguíneo de *C. albicans* y NAC, cultivados como cultivos simples y mixtos durante la etapa planctónica inicial. Este tipo de investigaciones son importantes pues al investigar las interacciones entre microorganismos es posible comprender su patogenicidad e identificar nuevas dianas terapéuticas.

La expresión genética de los factores de virulencia *HWP1*, *ALS3* y *SAP1* asociados con la etapa planctónica de *C. albicans* y especies de NAC que crecen en cultivos mixtos nos da luces sobre cómo estas especies procedentes de aislados clínicos se podrían comportar en eventos de co-infección, ya que se ha reportado en los últimos años se ha registrado un aumento de la colonización por múltiples especies de *Candida* y a las infecciones causadas por especies de NACs, y por esta razón también se han incrementado el interés por estudiar las interacciones de *Candida* en cultivos.

Los resultados de la investigación mostraron una sobreexpresión de los genes *HWP1* y *ALS3* en condiciones de crecimiento mixtas entre especies de *C. albicans* y NACs, lo que sugiere una relación sinérgica, así como una mayor capacidad de crecimiento y adhesión de las hifas. Por el contrario, la interacción entre *C. parapsilosis* y *C. tropicalis* muestra una relación antagónica durante el cultivo mixto, lo que sugiere una disminución del perfil de virulencia de *C. parapsilosis* durante la coinfección inicial con *C. tropicalis*. Los patrones de expresión genética relacionados con los factores de virulencia pueden diferir entre las cepas de tipo salvaje y las clínicas. Así pues, la comprensión de cómo se podrían modular los factores de virulencia en cultivos mixtos tiene implicaciones para el manejo de infecciones y el desarrollo de nuevos enfoques terapéuticos (Figura 1.1.6).





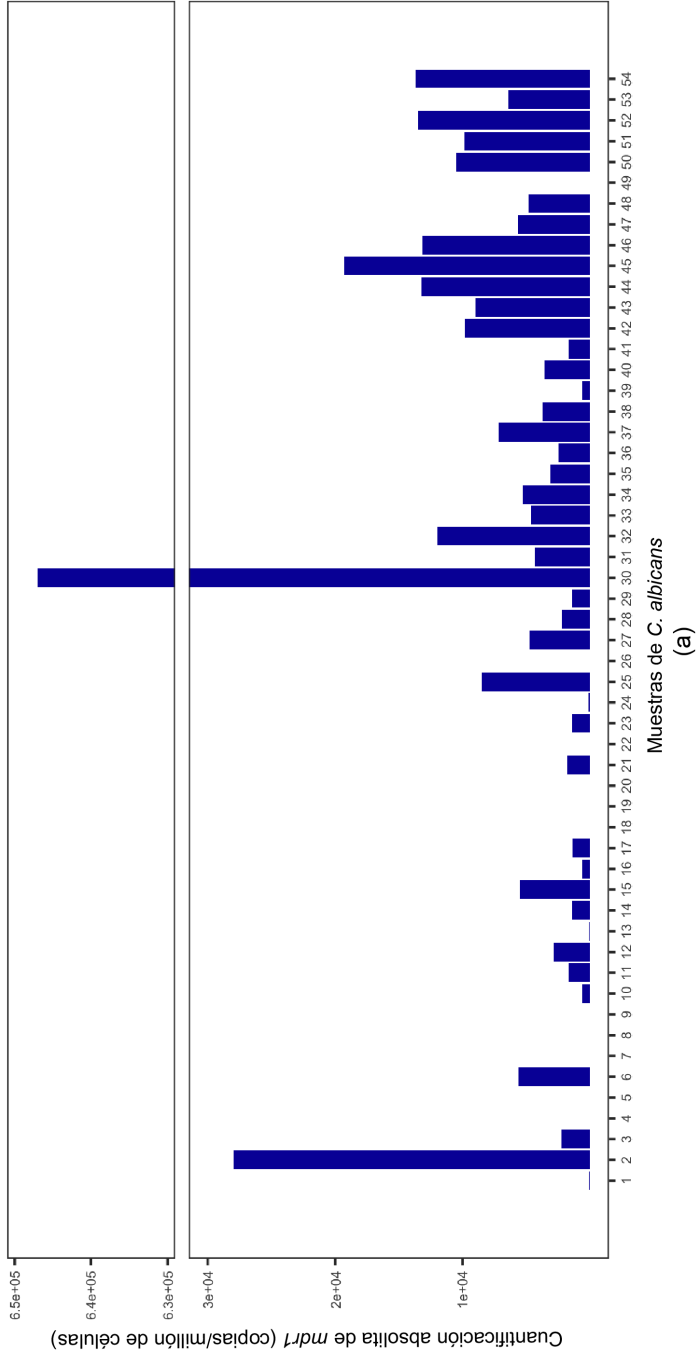
A: *C. albicans* ATCC + *C. parapsilosis* DCP1
 B: *C. albicans* ATCC + *C. tropicalis* DCT6
 C: *C. albicans* DCA53 + *C. parapsilosis* DCP1
 D: *C. albicans* DCA53 + *C. tropicalis* DCT6

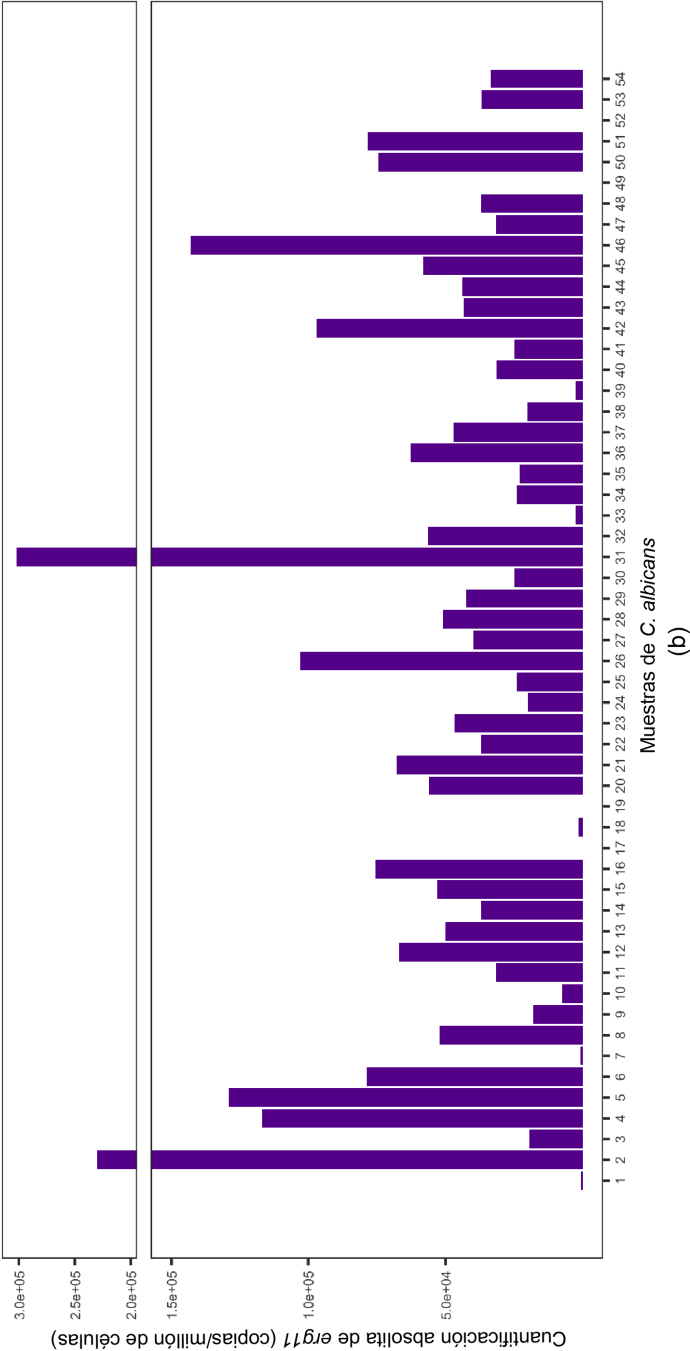
Figura 1.1.6. Expresión absoluta de qPCR de los genes *HWPI* (a), *ALS3* (b) y el gen *SAPI* (c) en cultivo único (A) y mixto (B, C, D, E, F) de especies de *Candida* que crecen durante 20 horas. A: *C. albicans* ATCC + *C. parapsilosis* DCP1, B: *C. albicans* ATCC + *C. tropicalis* DCT6, C: *C. albicans* DCA53 + *C. parapsilosis* DCP1, and D: *C. albicans* DCA53 + *C. tropicalis* DCT6. Los asteriscos indican $p \leq 0,05$. Imágenes tomadas de Soriano-Abarca et al., 2024.

De los 150 aislados clínicos aislados en nuestro estudio, no se logró extraer información relacionada con patrones de resistencia antifúngica. Por esta razón, uno de los objetivos de nuestra investigación fue conocer el estado general de resistencia antifúngica midiendo la expresión basal de genes relacionados con la resistencia a los azoles (*MDR1*, *CDR1* y *ERG11*) mediante qPCR en 53 aislados clínicos de Ecuador seleccionados aleatoriamente (Sánchez et al., 2024, trabajo en revisión). Los resultados muestran que la mayoría de las muestras (75,47%) expresaron los tres genes, siendo *ERG11* fue el más

frecuentemente expresado (94,34%). Sin embargo, el gen *CDR1* tuvo el mayor nivel de expresión ($9,37 \text{ E}+04$) entre los tres genes evaluados. Notablemente, solo una muestra no presentó expresión de estos genes. Aunque los análisis de correlación no muestran una relación entre el origen de la muestra y los niveles de expresión de los genes, la mayoría de aislados con alta expresión de estos genes resistentes a azoles provienen de muestras de orina (Figura 1.1.7) (Soriano-Abarca et al., 2024).

Este es el primer estudio que analiza la expresión basal de genes relacionados con la resistencia a los azoles en *Candida albicans* en aislados clínicos en Ecuador y evidencia la importancia de la vigilancia epidemiológica de este patógeno en el sistema de salud del país.





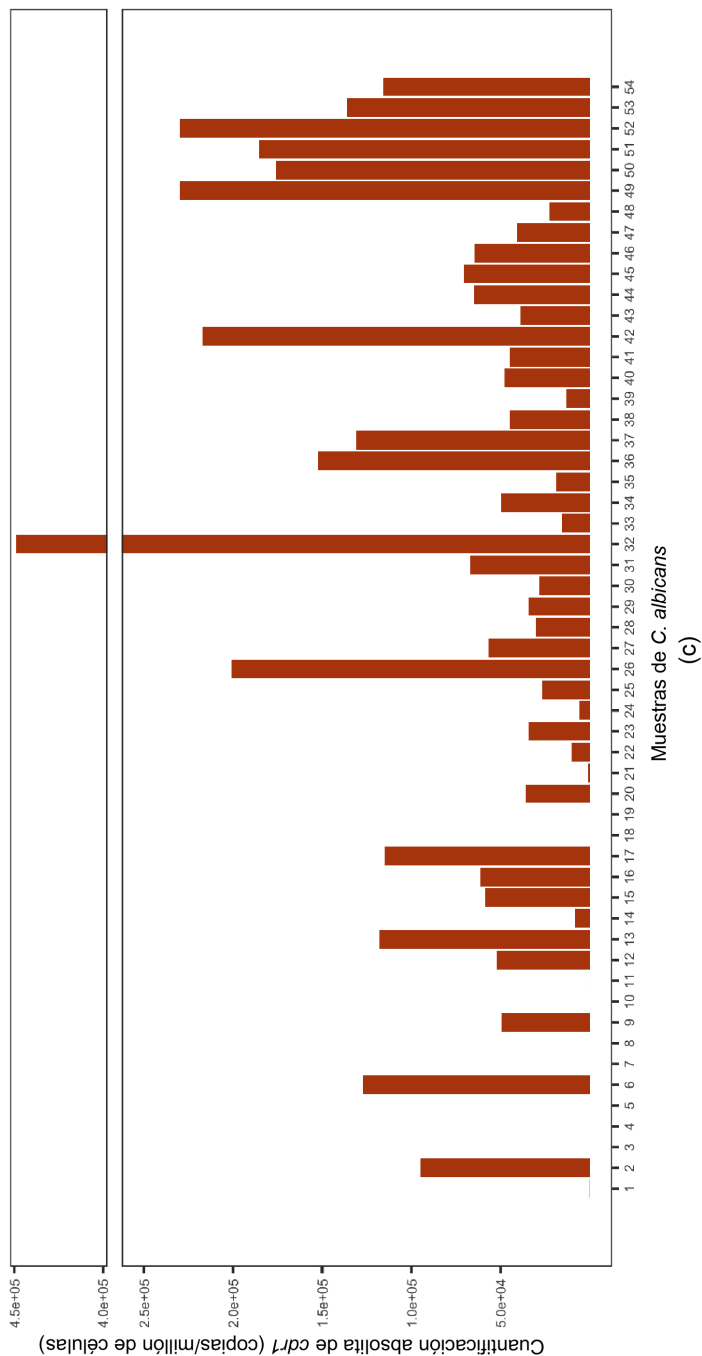


Figura 1.1.7. Cuantificación absoluta (copias/1 000 000 células) de genes involucrados en resistencia a azoles en *C. albicans* por cada aislado. **(a).** Cuantificación absoluta del gen *MDR1*. **(b).** Cuantificación absoluta del gen *CDR1*. **(c).** Cuantificación absoluta del gen *ERG11*. Cepa comercial ATCC MYA-3573. Extraído de Sanchez et al., 2024 (trabajo en revisión).

1.1.4.1. Desafíos prácticos en el estudio de *Candida* en Ecuador

La integración de los datos genómicos y fenotípicos de varios estudios tiene el potencial de mejorar significativamente el poder estadístico y descubrir nuevos mecanismos subyacentes a la virulencia y la resistencia a los fármacos. Aunque en los últimos años avanzamos en el conocimiento y comprensión de distribución de especies de *Candida* en el país, el esfuerzo no es suficiente pues se requiere del análisis de mayor número de muestras longitudinalmente analizadas que permitan tener un panorama más específico y permitan tener una visión más completa de las relaciones genotipo-fenotipo en diversos contextos biológicos. En el país los seguimientos fenotípicos de los aislados clínicos en los centros hospitalarios son limitados. Esto agrava el hecho de que se subestima a infecciones que tienen como agente etiológico a hongos. Debido a que algunas especies de *Candida* emergentes provienen del ambiente, es importante generar estudios sobre genética de poblaciones que permitan mostrar las asociaciones entre fenotipos naturales o ambientales y mutaciones subyacentes que conducen a infecciones en humanos.

Con fecha 19 de enero de 2024, el Ministerio de Salud Pública informó sobre el primer reporte de un caso de *C. auris* aislada de hemocultivo de un paciente inmunocomprometido, se informa además que se han reportado más casos por infección de *C. auris* en establecimientos hospitalarios de la zona 8. El laboratorio Centro de Referencia Nacional de Micología y Parasitología de INSPI, quien es el órgano encargado del estudio y monitoreo de casos afirman que estos aislados pertenecen al Clado Sur Asiático (Clado I) (Ministerio de Salud Pública, 2024). Las cepas del clado I se asocian principalmente con una alta resistencia a los tratamientos antimicóticos, en particular al fluconazol, y se han vinculado con resultados clínicos graves. La rápida, precisa y correcta identificación de *C. auris* son puntos claves en la atención médica de un paciente infectado debido a que esta especie es comúnmente identificada erróneamente con especies similares tales como *C. haemulonii*, *C. lusitaniae*, *C. guilliermondii* o *C. famata* usando métodos bioquímicos o sistemas como el VITEK. Dado la rápida propagación y las altas tasas de mortalidad asociadas con las cepas del clado I se requiere vigilancia e investigación constante para mitigar los brotes. Además, es fundamental fortalecer los sistemas de monitoreo y vigilancia en los establecimientos de salud.

Los métodos moleculares utilizados para la identificación correcta y confiable de *C. auris*, se basan en la secuenciación de la región D1-D2 del ADNr 28S o la Región Transcrita Interna (ITS) del ADNr. Desde que se acordó que ITS es el código de barras universal para hongos, la posibilidad de aplicar NGS a este locus ofrece varias ventajas, como la posibilidad de estudiar comunidades

microbianas, independientemente de su viabilidad y capacidad de crecer en los medios existentes. Teniendo en cuenta la importancia que tiene *Candida* en la población vulnerable, su dificultad en el correcto diagnóstico de la enfermedad y a los pocos estudios realizados en Ecuador, es evidente que se necesita de estrategias de diagnóstico de candidiasis invasiva en pacientes con alto riesgo para aplicar tratamientos en el tiempo adecuado.

Bibliografía

- Acosta-Mosquera, Y., Tapia, J. C., Armas-González, R., Cáceres-Valdiviezo, M. J., Fernández-Cadena, J. C., & Andrade-Molina, D. (2024). Prevalence and Species Distribution of Candida Clinical Isolates in a Tertiary Care Hospital in Ecuador Tested from January 2019 to February 2020. *Journal of Fungi*, 10(5), 304. <https://doi.org/10.3390/jof10050304>
- Alastruey-Izquierdo, A., & Martín-Galiano, A. J. (2023). The challenges of the genome-based identification of antifungal resistance in the clinical routine. *Frontiers in Microbiology*, 14, 1134755. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1134755>
- Angiolella, L., Rojas, F., Giammarino, A., Bellucci, N., & Giusiano, G. (2024). Identification of Virulence Factors in Isolates of Candida haemulonii, Candida albicans and Clavispora lusitaniae with Low Susceptibility and Resistance to Fluconazole and Amphotericin B. *Microorganisms*, 12(1), 212. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12010212>
- Arendrup, M. C., & Patterson, T. F. (2017). Multidrug-Resistant Candida: Epidemiology, Molecular Mechanisms, and Treatment. *The Journal of Infectious Diseases*, 216(suppl_3), S445-S451. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix131>
- Armas-Márquez, MB & Muñoz-Mora, J.E. (2017). Cándida albicans en prótesis totales en pacientes portadores de enfermedades crónicas no transmisibles: Diabetes mellitus tipo II e hipertensión arterial. *Revista científica Dominio de Las Ciencias*, 3(3), 487-500.
- Bastos, M. L., Benevides, C. A., Zanchettin, C., Menezes, F. D., Inácio, C. P., De Lima Neto, R. G., Filho, J. G. A. T., Neves, R. P., & Almeida, L. M. (2024). Breaking barriers in Candida spp. Detection with Electronic Noses and artificial intelligence. *Scientific Reports*, 14(1), 956. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-50332-9>
- Camacho-Cardoso, J. L., Martínez-Rivera, M. Á., Manzano-Gayosso, P., Méndez-Tovar, L. J., López-Martínez, R., & Hernández-Hernández, F. (2023). Molecular detection of Candida species from hospitalized patients' specimens. *Gaceta Médica de México*, 153(5), 543. <https://doi.org/10.24875/GMM.M18000045>
- Chamilos, G., Lewis, R. E., & Kontoyiannis, D. P. (2008). Delaying Amphotericin B-Based Frontline Therapy Significantly Increases

- Mortality among Patients with Hematologic Malignancy Who Have Zygomycosis. *Clinical Infectious Diseases*, 47(4), 503-509. <https://doi.org/10.1086/590004>
- Chowdhary, A., Jain, K., & Chauhan, N. (2023). *Candida auris* Genetics and Emergence. *Annual Review of Microbiology*, 77(1), 583-602. <https://doi.org/10.1146/annurev-micro-032521-015858>
- Colabella, C., Corte, L., Roscini, L., Bassetti, M., Tascini, C., Mellor, J. C., Meyer, W., Robert, V., Vu, D., & Cardinali, G. (2018). NGS barcode sequencing in taxonomy and diagnostics, an application in “Candida” pathogenic yeasts with a metagenomic perspective. *IMA Fungus*, 9(1), 91-105. <https://doi.org/10.5598/imafungus.2018.09.01.07>
- Costa, A. R., Silva, F., Henriques, M., Azeredo, J., Oliveira, R., & Faustino, A. (2010). Candida clinical species identification: Molecular and biochemical methods. *Annals of Microbiology*, 60(1), 105-112. <https://doi.org/10.1007/s13213-009-0007-6>
- Cutler, J. E., Corti, M., Lambert, P., Ferris, M., & Xin, H. (2011). Horizontal Transmission of *Candida albicans* and Evidence of a Vaccine Response in Mice Colonized with the Fungus. *PLoS ONE*, 6(7), e22030. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022030>
- de Bedout, C, Ayabaca, J, Vega, R, Méndez, M, Santiago, R,A, Pabón, M, Tabares, A, Arango, M, Restrepo, A, & Newell, V. (2003). Evaluación de la susceptibilidad de especies de *Candida* al fluconazol por el método de difusión de disco. *Biomédica*, 23(1), 31-37.
- Delaloye, J., & Calandra, T. (2014). Invasive candidiasis as a cause of sepsis in the critically ill patient. *Virulence*, 5(1), 161-169. <https://doi.org/10.4161/viru.26187>
- Donovan, P. D., Gonzalez, G., Higgins, D. G., Butler, G., & Ito, K. (2018). Identification of fungi in shotgun metagenomics datasets. *PLOS ONE*, 13(2), e0192898. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192898>
- Durand, C., Maubon, D., Cornet, M., Wang, Y., Aldebert, D., & Garnaud, C. (2021). Can We Improve Antifungal Susceptibility Testing? *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11, 720609. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.720609>
- El-Kamand, S., Papanicolaou, A., & Morton, C. O. (2019). The Use of Whole Genome and Next-Generation Sequencing in the Diagnosis of Invasive Fungal Disease. *Current Fungal Infection Reports*, 13(4), 284-291. <https://doi.org/10.1007/s12281-019-00363-5>

- Fallahi, S., Babaei, M., Rostami, A., Mirahmadi, H., Arab-Mazar, Z., & Sepahvand, A. (2020). Diagnosis of *Candida albicans*: Conventional diagnostic methods compared to the loop-mediated isothermal amplification (LAMP) assay. *Archives of Microbiology*, 202(2), 275-282. <https://doi.org/10.1007/s00203-019-01736-7>
- Fontecha, G., Montes, K., Ortiz, B., Galindo, C., & Braham, S. (2019). Identification of Cryptic Species of Four *Candida* Complexes in a Culture Collection. *Journal of Fungi*, 5(4), 117. <https://doi.org/10.3390/jof5040117>
- He, Z., Huo, X., & Piao, J. (2023). Rapid preparation of *Candida* genomic DNA: Combined use of enzymatic digestion and thermal disruption. *AMB Express*, 13(1), 1. <https://doi.org/10.1186/s13568-022-01500-z>
- Kidd, S. E., Abdolrasouli, A., & Hagen, F. (2023). Fungal Nomenclature: Managing Change is the Name of the Game. *Open Forum Infectious Diseases*, 10(1), ofac559. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofac559>
- Kreulen, I. A. M., De Jonge, W. J., Van Den Wijngaard, R. M., & Van Thiel, I. A. M. (2023). *Candida* spp. in Human Intestinal Health and Disease: More than a Gut Feeling. *Mycopathologia*, 188(6), 845-862. <https://doi.org/10.1007/s11046-023-00743-z>
- Kumar, H., Mukherjee, D., Banerjee, S., Upadhyay, P., Sharma, V., & Akilimali, A. (2023). *Candida Auris*: An Emerging Multidrug-Resistant Fungal Pathogen in the United States and the Urgent Call for Action. *Microbiology Insights*, 16, 11786361231200836. <https://doi.org/10.1177/11786361231200836>
- Lachance, M.-A., Boekhout, T., Scorzetti, G., Fell, J. W., & Kurtzman, C. P. (2011). *Candida*. En *The Yeasts* (pp. 987-1278). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52149-1.00090-2>
- Leroy, J., Lecointe, K., Coulon, P., Sendid, B., Robert, R., & Poulain, D. (2023). Antibodies as Models and Tools to Decipher *Candida albicans* Pathogenic Development: Review about a Unique Monoclonal Antibody Reacting with Immunomodulatory Adhesins. *Journal of Fungi*, 9(6), 636. <https://doi.org/10.3390/jof9060636>
- Maenchantrath, C., Khumdee, P., Samosornsuk, S., Mungkornkaew, N., & Samosornsuk, W. (2022). Investigation of fluconazole susceptibility to *Candida albicans* by MALDI-TOF MS and real-time PCR for CDR1, CDR2, MDR1 and ERG11. *BMC Microbiology*, 22(1), 153. <https://doi.org/10.1186/s12866-022-02564-4>

- Ministerio de Salud Pública, Ecuador. (2022). *Plan Decenal de Salud 2022-2031 / por Ministerio de Salud Pública y Viceministerio de Gobernanza y Vigilancia de la Salud*. https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2022/07/Plan_decenal_Salud_2022_ejecutivo.18.OK_.pdf
- Ministerio de Salud Pública. (2024). Alerta epidemiológica: Candida auris (versión 3, 26 de junio de 2024). Disponible en: https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2025/01/Version-3.-Alerta_epidemiologica_Candida_auris_26-06-2024.pdf
- Montagna, M. T., Caggiano, G., Lovero, G., De Giglio, O., Coretti, C., Cuna, T., Iatta, R., Giglio, M., Dalfino, L., Bruno, F., & Puntillo, F. (2013). Epidemiology of invasive fungal infections in the intensive care unit: Results of a multicenter Italian survey (AURORA Project). *Infection*, 41(3), 645-653. <https://doi.org/10.1007/s15010-013-0432-0>
- Nafea, A. M., Wang, Y., Wang, D., Salama, A. M., Aziz, M. A., Xu, S., & Tong, Y. (2024). Application of next-generation sequencing to identify different pathogens. *Frontiers in Microbiology*, 14, 1329330. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1329330>
- Natesan, J., & Krishnan, S. (2023). Challenges in the Diagnosis of Invasive Candidiasis. En Dr. T. Ikeno (Ed.), *New Advances in Medicine and Medical Science Vol. 2* (pp. 37-46). B P International (a part of SCIENCEDOMAIN International). <https://doi.org/10.9734/bpi/namms/v2/5494B>
- Ostrowsky, B., Greenko, J., Adams, E., Quinn, M., O'Brien, B., Chaturvedi, V., Berkow, E., Vallabhaneni, S., Forsberg, K., Chaturvedi, S., Lutterloh, E., Blog, D., C. auris Investigation Work Group, C. auris Investigation Work Group, Bucher, C., Denis, R. J., Erazo, R., Fernandez, R., Southwick, K., & Zhu, Y. C. (2020). *Candida auris* Isolates Resistant to Three Classes of Antifungal Medications—New York, 2019. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 69(1), 6-9. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6901a2>
- Patel, M. (2022). Oral Cavity and Candida albicans: Colonisation to the Development of Infection. *Pathogens*, 11(3), 335. <https://doi.org/10.3390/pathogens11030335>
- Salem-Bango, Z., Price, T. K., Chan, J. L., Chandrasekaran, S., Garner, O. B., & Yang, S. (2023). Fungal Whole-Genome Sequencing for Species Identification: From Test Development to Clinical Utilization. *Journal of Fungi*, 9(2), 183. <https://doi.org/10.3390/jof9020183>

- Soltész, B., Tóth, B., Sarkadi, A. K., Erdős, M., & Maródi, L. (2015). The Evolving View of IL-17-Mediated Immunity in Defense Against Mucocutaneous Candidiasis in Humans. *International Reviews of Immunology*, 34(4), 348-363. <https://doi.org/10.3109/08830185.2015.1049345>
- Acosta-Mosquera, Y.; Tapia, J.C.; Armas-González, R.; Cáceres-Valdiviezo, M.J.; Fernández-Cadena, J.C.; Andrade-Molina, D. (2024). Prevalence and Species Distribution of Candida Clinical Isolates in a Tertiary Care Hospital in Ecuador Tested from January 2019 to February 2020. *J. Fungi*, 10, 304. <https://doi.org/10.3390/jof10050304>
- Soriano, A., Honore, P. M., Puerta-Alcalde, P., Garcia-Vidal, C., Pagotto, A., Gonçalves-Bradley, D. C., & Verweij, P. E. (2023). Invasive candidiasis: Current clinical challenges and unmet needs in adult populations. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 78(7), 1569-1585. <https://doi.org/10.1093/jac/dkad139>
- Talapko, J., Juzbašić, M., Matijević, T., Pustijanac, E., Bekić, S., Kotris, I., & Škrlec, I. (2021). Candida albicans—The Virulence Factors and Clinical Manifestations of Infection. *Journal of Fungi*, 7(2), 79. <https://doi.org/10.3390/jof7020079>
- World Health Organization. (2022). *WHO Fungal Priority Pathogens List to Guide Research, Development and Public Health Action*. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240060241>.

1.2. Histoplasmosis, una problemática creciente

Yesenia Acosta-Mosquera¹, María José Caceres², Juan Carlos Tapia²

¹ Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Noreste, Corrientes 3400, Argentina

² Laboratorio de Ciencias Ómicas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Espíritu Santo, Samborondón 092301, Ecuador

1.2.1. Biología

Histoplasmosis es una enfermedad infecciosa, granulomatosa, causada por la inhalación de esporas de un hongo dimórfico térmico llamado *Histoplasma capsulatum* (Kauffman, 2007; Mittal, Ponce, Gendlina, & Nosanchuk, 2019). Hongo de la división *Ascomycota*, pertenece a la clase de los *Eurotiomycetes* y en el orden de los *Onygenales*. En su fase sexual, se denomina *Ajellomyces capsulatum*, cuyas esporas o conidios se encuentran presentes en los suelos ricos en materia orgánica principalmente el guano de murciélagos, pájaros y aves de corral (Figura 1.2.1) (Canteros et al., 2020; Dolka, Żbikowski, Dolka, & Szeleszczuk, 2015; Gauthier, 2015; Jacobsen, Baumgärtner, & Bialek, 2011; Norkaew et al., 2013; Taylor et al., 2022). Pertenece al grupo de las micosis sistémicas endémicas junto con la *Paracoccidioidomycosis* y la *Coccidioidomycosis* (Felipe et al., 2005; Lüning, Campe, & Rautenschlein, 2023).

Se conocen 3 variedades de *H. capsulatum*:

- *var. capsulatum* que afecta a humanos, se encuentra al norte y sur de América;
- *var. duboisii* patógeno humano encontrado en África causante de la histoplasmosis africana
- *var. farciminosum* causante de linfangitis en equinos del norte y oriente de África.

Al ser un hongo dimorfo, *H. capsulatum* presenta una fase levaduriforme a 37 grados centígrados en el cultivo o en el hospedero y es fundamental para establecer la infección (Moreira et al., 2022; Wong, Proano, & Partridge, 2024). En el hospedero, se pueden observar las levaduras de 2 a 5 µm de diámetro, con forma ovalada y de gemación polar única, a través de tinciones especiales tipo Wright o Giemsa.

Las levaduras se observan intracelulares (forma parasítica) en macrófagos o células gigantes. Macroscópicamente, la colonia tiene apariencia cremosa, húmeda, de color grisáceo a beige. La fase miceliar se desarrolla a partir de especímenes clínicos entre 25 a 28 grados centígrados en los medios de cultivo, la colonia es de crecimiento lento (3 a 4 semanas) y se observan hifas hialinas septadas en ángulo recto que generan macroconidios de 8 a 15 micras (Berliner, 1968). Los macroconidios son hialinos, redondos, de paredes gruesas, tuberculadas con proyecciones digitiformes, también puede presentar microconidios sésiles hialinos.

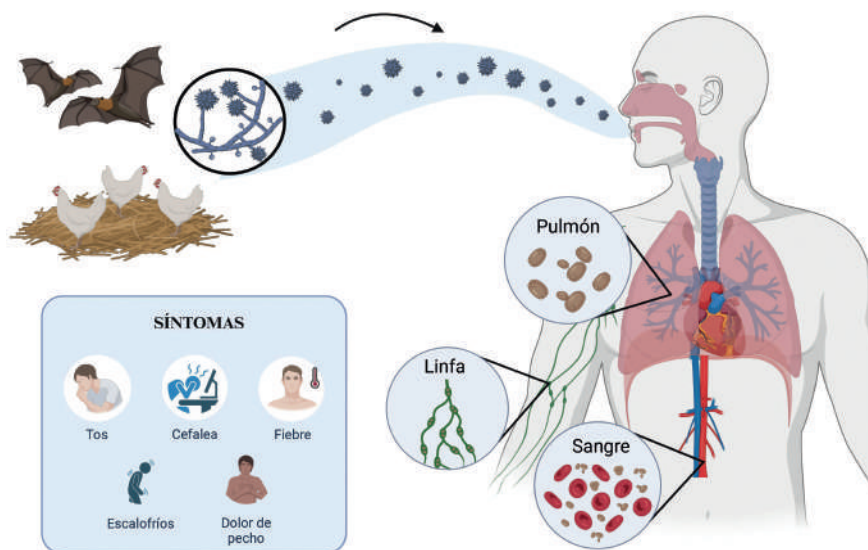


Figura 1.2.1. Representación del ciclo de vida de *H. capsulatum* según ambientes naturales y hospedadores. Creado en BioRender.

Las microconidias de la fase miceliar penetran en las vías respiratorias hasta los alvéolos pulmonares, allí son fagocitadas por las células alveolares, en cuyo interior se transforman en levaduras. Inicialmente, las levaduras de *H. capsulatum* se reproducen en el interior de estas células y originan una reacción inflamatoria característica, que produce una neumonitis intersticial (Maza & Suzuki, 2016; Pitangui et al., 2016). Durante las primeras dos semanas después del contacto infectante, esta micosis progresa localmente en el pulmón, luego invade los ganglios linfáticos, hiliares y mediastinales y finalmente alcanza el torrente sanguíneo y se propaga a todos los órganos que tiene sistema monocítico-histiocitario (Barros, Wheat, & Hage, 2023).

Esta primera fase de la infección es controlada por la inmunidad innata. Los antígenos de *H. capsulatum* son reconocidos por receptores para compuestos químicos patrones de microorganismos patógenos, como los receptores toll-like, éstos comienzan a producir una respuesta inflamatoria mediante la activación del complemento por la vía alternativa y la acción de la IL-17, al mismo tiempo las células dendríticas presentadoras de antígeno cumplen su función de informar a los linfocitos T, a través del complejo mayor de histocompatibilidad de tipo I y II (Rubio-Carrasquilla et al., 2019; Thompson-Souza et al., 2020). La inmunidad innata no es capaz por sí sola de controlar la infección, pero cumple una función muy importante en las etapas iniciales de la histoplasmosis y modula el paso siguiente de la respuesta inmune. A partir de la tercera semana, la inmunidad adaptativa mediada por células adquiridas determina el control de esta infección. Esto se produce merced a la acción de los linfocitos T-CD4 positivos que provocan una respuesta de tipo Th1, con producción de IL-2, IL-12, CSF-Mg y IFN- γ (Tweedle, Xiong, & Deepe, 2016). Este tipo de reacción inmune específica da origen al viraje de la prueba cutánea, a la histoplasmina, que se torna positiva, produce granulomas epitelioides compactos en los sitios de infección, en estos los macrófagos activados determinan la muerte de un número elevado de levaduras (Figura 1.2.2).

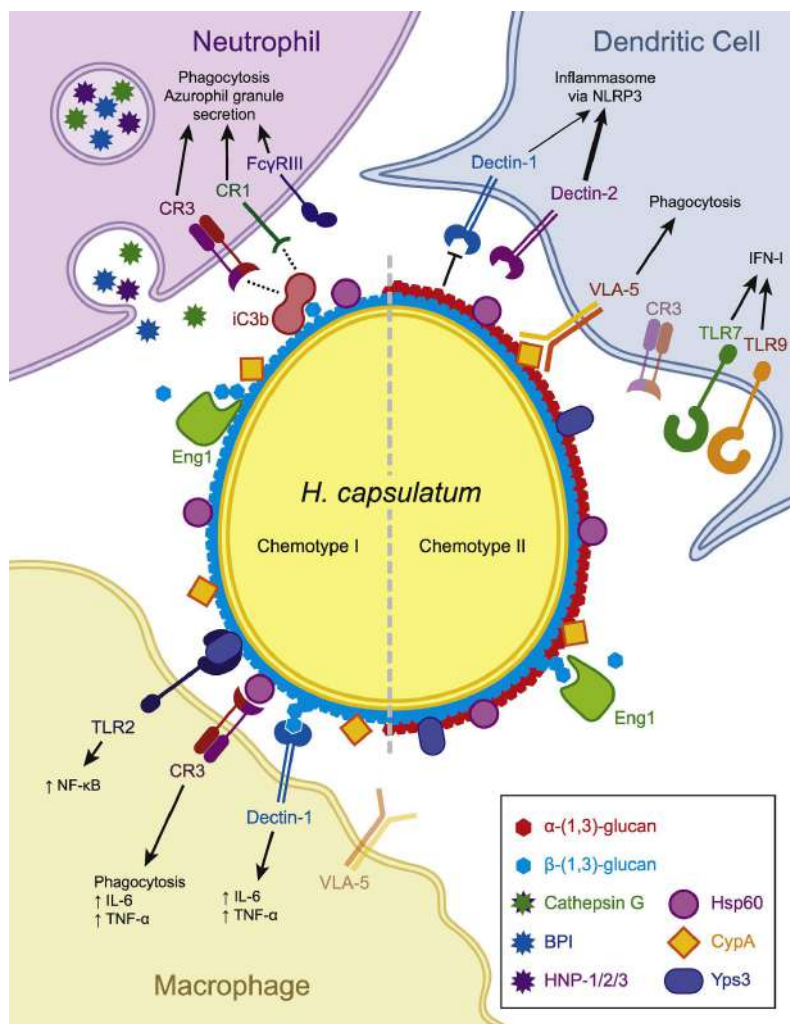


Figura 1.2.2. Representación del sistema inmune ante infección por histoplasmosis. Extraído de (Ray & Rappleye, 2019)

En la parte periférica del granuloma se agrupan gran número de linfocitos, muchos son T-CD4 positivos que amplían la respuesta inmunológica, otros son NK que ocasionan la muerte de las levaduras de *H. capsulatum* por mecanismos no fagocitarios. Con el tiempo estos granulomas presentan una parte central con necrosis caseosa, en la cual se encuentran levaduras viables o inviables y otra periférica de fibrosis colágena, que a veces se calcifica. Los nódulos calcificados son una consecuencia frecuente de la infección primaria

por *H. capsulatum*, tanto en el pulmón, cuanto en los ganglios linfáticos y el bazo. De esta forma, la mayor parte de las infecciones primarias son benignas y autolimitadas.

1.2.2. Epidemiología y clínica

La primera descripción del cuadro clínico fue en 1906 por Samuel Darling de quien tomó su primer nombre, enfermedad de Darling o de los mineros (Darling, 1906; DeMonbreun, 1934; Dighe et al., 2009). Encontró 3 casos de pacientes con hepatoesplenomegalia y adenopatías generalizadas, con microorganismos intracelulares que afectan a los macrófagos, poseen caracteres morfológicos parecidos a la *Leishmania Donovan*i, agente causal del kala-azar.

Por más de 20 años su diagnóstico sólo se realizaba en las autopsias. Dodd & Tompkins en 1934, diagnosticaron el primer caso en vida del paciente y consiguieron cultivar la fase miceliar de este hongo. En 1945 se observaron formas benignas de esta micosis en personas que presentaban focos de calcificaciones pulmonares y ganglionares, que tenían pruebas cutáneas con PPD negativas y reaccionaron positivamente a la histoplasmina (Christie & Peterson, 1945; Palmer, 1945). Emmons en 1949, aisló *H. capsulatum* a partir de muestras de suelo ricas en excretas de aves y murciélagos, hallazgo que luego fue confirmado muchas veces. Este mismo autor observó que el murciélago era un importante reservorio de este hongo patógeno y Ajello en 1969 comunicó el aislamiento de *H. capsulatum* en veinte especies de murciélagos (Figura 1.2.3.) .

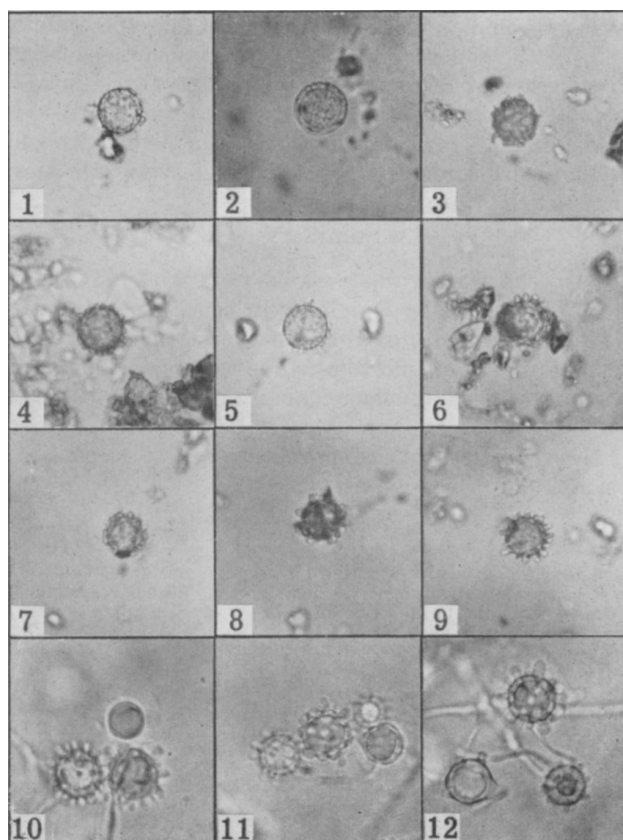


Figura 1.2.3. 1-12 *H. capsulatum*. 1-9, macroconidia de *H. capsulatum* encontrada en suelo; 10-12, macroconidia de un cultivo puro de uno de los aislados del suelo. Extraído de (Emmons, 1949).

La histoplasmosis es una infección fúngica de distribución geográfica amplia, que afecta a más de 60 países; se reconocen enfermos en los cinco continentes, pero con mayor incidencia en América (Rodrigues et al., 2020; Taylor et al., 2022). Las áreas endémicas son zonas de clima templado, subtropical o tropical húmedo. Los suelos con alto contenido de nitrógeno y deyecciones enriquecidas de murciélagos, aves de corral, pájaros negros como los estorninos facilitan el desarrollo masivo de micelios de *H. capsulatum* convirtiéndose en los llamados “focos epidémicos” (Figura 1.2.4) (Buscardo et al., 2022; Hepler et al., 2022). Principalmente para aquellas personas que se dedican a la limpieza de gallineros, los que utilizan heces como fertilizantes,

los que realizan turismo en grutas, remoción de tierra en obras públicas, etc. Las aves no se infectan ni se colonizan debido a su temperatura corporal alta.

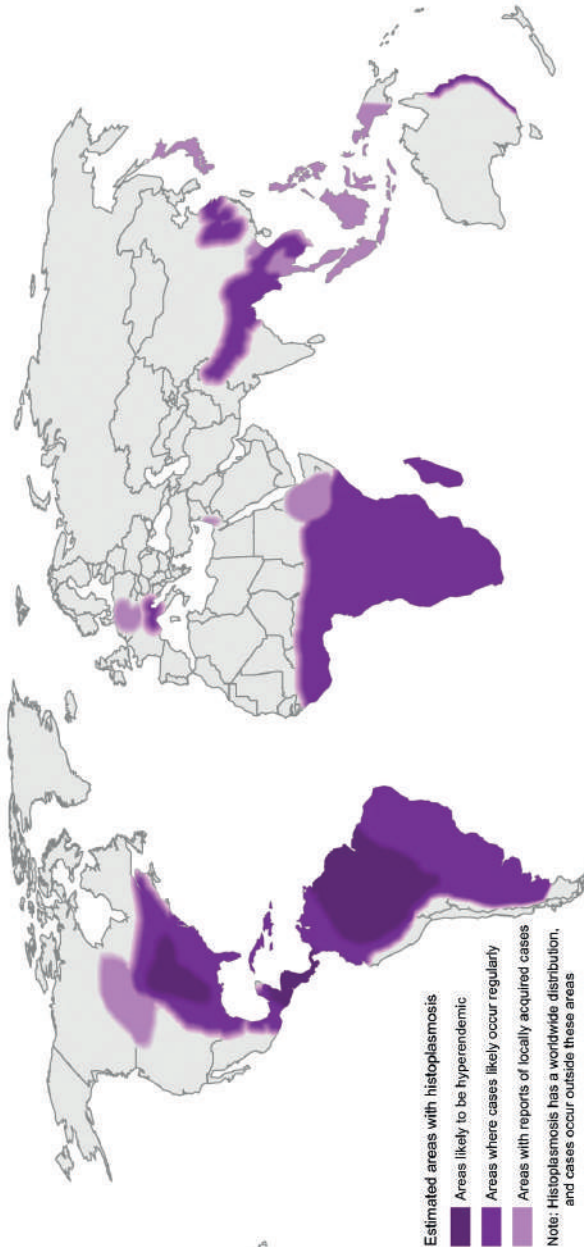


Figura 1.2.4. Mapa mundial que estima las regiones con mayor probabilidad de tener histoplasmosis según una revisión de la literatura. Extraído de (Ashraf et al., 2020).

Las condiciones que se deben cumplir para el desarrollo y esporulación del *H. capsulatum* son: temperatura entre 22 a 29 grados centígrados, humedad entre 67% a 87% y una precipitación anual promedio de 1000 mm (Sahaza, Rodríguez-Arellanez, Canteros, Reyes-Montes, & Taylor, 2020; Santos, 1960). El mayor número de casos clínicos se ha registrado a lo largo del río Ohio, Mississippi y Missouri en EE. UU., México, en las cuencas del río Orinoco, Amazonas, Paraná y la Serra do Mar en Suramérica (Antinori, 2014; Daniela Efrim, Dumea, & Carmen Cernat, 2023). El mayor riesgo de adquirir la infección está relacionado con la exposición ambiental al hongo; no obstante, factores como la cantidad de inóculo, tiempo de exposición y las condiciones inmunológicas del hospedero determinan su severidad. Es mucho más severa en aquellas personas con compromiso inmunológico como aquellos con infección por VIH o sida, receptores de trasplantes y aquellos con terapias con inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa, por sus siglas en inglés) y otros inmunosupresores.

Gracias a los avances en las técnicas moleculares, en 2003, Kasuga et al. realizaron estudios filogeográficos y definieron la clasificación de histoplasma en 8 clados o subespecies que guardan relación con la distribución geográfica de las cepas (Kasuga et al., 2003, Rodrigues et al., 2020) (Figura 1.2.5):

I: Norteamericano, clase 1 (Nam 1).

II: Norteamericano, clase 2 (Nam 2).

III: Latinoamericano grupo A (Lam A).

IV: Latinoamericano grupo B (Lam B).

V: Australiano.

VI: Países Bajos (Indonesia).

VII: Euroasiático (*var. farciminosum* en la anterior clasificación).

VIII: Africano (*var. duboisii* en la anterior clasificación).

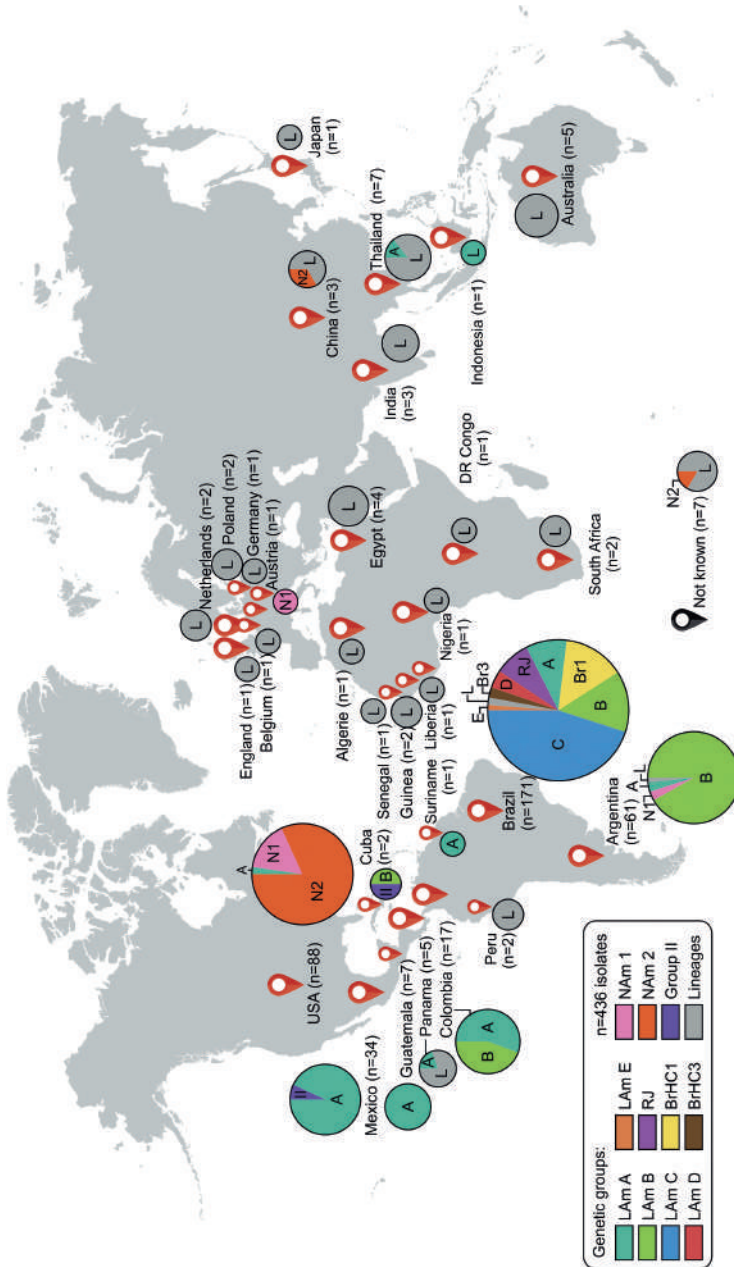


Figura 1.2.5. Patrones de distribución global de *Histoplasma spp.* Aislados basados en secuenciación de ADN. Los tamaños de las circunferencias son aproximadamente proporcionales al número de cepas incluidas. Los códigos informados dentro de los pasteles denotan grupos genéticos. Extraído de (Rodrigues et al., 2020).

La histoplasmosis afecta a personas en edad extrema de la vida, niños menores de 2 años y adultos mayores de 55 años, y su forma diseminada es propia de pacientes con defectos de la inmunidad celular (Asokan, Narasimhan, & Vineeth, 2023; Assi et al., 2006; Pury, Álvarez, Caliva, Sasia, & Disandro, 2023; Wheat et al., 2007). El Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) de Estados Unidos ha incluido la histoplasmosis diseminada como una de las infecciones oportunistas que definen el SIDA, ocurre hasta en un 29% de los pacientes con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (Castro et al., 1992; Council of State and Territorial Epidemiologists; AIDS Program, Center for Infectious Diseases, CDC, 1987; Daniela Efrim et al., 2023; Ghantarchyan, Bholat, Patel, Bourbeau, & Vo, 2023).

En la población inmunocompetente, la enfermedad es más frecuente en personas que ejercen ciertas actividades como agricultores, granjeros, constructores, espeleólogos, entre otros. No se transmite de una persona o animal enfermo a alguien sano y no es de declaración obligatoria excepto en algunos estados de Estados Unidos, lo que dificulta conocer su prevalencia (Benedict & Mody, 2016; Hepler et al., 2022; Kauffman, 2007).

Las formas progresivas de la histoplasmosis se producen como consecuencia de alteraciones en la arquitectura pulmonar (enfermedad obstructiva broncopulmonar crónica) o por déficit de la inmunidad mediada por células. La primera da origen a formas pulmonares crónicas excavadas y la segunda a histoplasmosis diseminada y progresiva (Barros et al., 2023). Estas últimas tendrán un curso tanto más agudo y grave, cuanto más severa sea la alteración del sistema inmune.

En los niños menores de 2 años, desnutridos, la inmadurez de la inmunidad mediada por células determina que la infección primaria no se controle y se produzca una forma diseminada subaguda grave de esta micosis (Ashraf T Soliman, Nada M Alaaraj, & Alan D Rogol, 2022; Yglesias Dimadi, Clinton Hidalgo, Hernández Chavarria, Min Kim, & Castro Torres, 2023). En los adultos de más de 53 años, las respuestas de inmunidad mediada por células de tipo Th2, con producción de IL4, IL10 y TNF- α producen granulomas laxos y poco eficientes, hiperplasia de macrófagos, la prueba cutánea de histoplasmina es negativa, hay producción de anticuerpos específicos de tipo IgG y se reactivan focos de infección latente, produciendo formas diseminadas crónicas (Daumas et al., 2020; LaFon, Thiel, Kim, Dransfield, & Nahm, 2020). Otros factores predisponentes de gran importancia son la infección por VIH, el empleo de corticosteroides, de citotóxicos, los linfomas y el uso de antiinflamatorios no esteroideos (Cernat, 2023; Ferrisse et al., 2021).

La gravedad de la infección inicial y su presentación clínica dependen, en gran medida, de la cantidad del inóculo y del estado inmune del hospedero. El microorganismo alcanza el alveolo y se disemina por vía hemática al tejido retículo endotelial (Pitangui et al., 2016). Con el desarrollo de la inmunidad celular, la infección pulmonar y extrapulmonar se resuelven espontáneamente en un 95% de los casos, mientras que la histoplasmosis asociada al sida representa en la actualidad el 90% de los casos de histoplasmosis diseminada progresiva observados en Latinoamérica (Canteros et al., 2020; Daniela Efrim et al., 2023; Rodrigues et al., 2020). Las manifestaciones clínicas dependen del órgano afectado y de la alteración estructural del pulmón o el compromiso inmune presente.

Los síntomas de la histoplasmosis diseminada incluyen fiebre, malestar general, anorexia y/o pérdida de peso (Wong et al., 2024). En Sudamérica frecuentemente se observan lesiones cutáneo-mucosas, hepatomegalia y esplenomegalia homogénea con adenomegalias mesentéricas (Cunha, Zampese, Aquino, Cestari, & Goldani, 2007). También es frecuente el compromiso pulmonar, siendo el patrón radiológico más frecuente el micronodular bilateral, ocasionalmente puede encontrarse compromiso gastrointestinal con ileítis terminal, afección suprarrenal y meningitis crónica.

1.2.2.1 Clasificación

Clínicamente, se puede clasificar en:

- Histoplasmosis en huésped inmunocompetente (Tabla 1.2.1)
- Histoplasmosis en huésped inmunocomprometido (Tabla 1.2.2)

Tabla 1.2.1.

Características de las manifestaciones clínicas en huéspedes inmunocompetentes

Tipos de manifestaciones clínicas	Características
Primoinfección asintomática o subclínica	- Exposición leve - Presencia de focos de calcificación en pulmones o ganglios mediastinales - Diagnosticada por la positividad de la prueba cutánea con histoplasmina
Primoinfección sintomática	- Resulta de la exposición de un hospedero inmunocompetente al <i>H. capsulatum</i>. - La mayoría es asintomática, sin embargo, un 5% de los casos presentan sintomatología similar a una gripe o neumonía bacteriana de la comunidad, incluyendo tos seca, fiebre, escalofríos, cefalea, malestar general, disnea y fatiga. - Radiológicamente, se observan infiltrados difusos para-hiliares y a partir de la segunda semana predominan imágenes intersticiales micronodulares que abarcan ambos pulmones. - Suele resolverse sin tratamiento cuando se desarrolla la inmunidad celular.
Manifestaciones de hipersensibilidad	Pacientes pueden presentar: - Pericarditis - Eritema nodoso - Artritis serosa - Derrame pleural
Forma pulmonar crónica progresiva o excavada	- Se presenta habitualmente en varones mayores de 50 años y fumadores. - Similar a la tuberculosis; permite una afección pulmonar crónica con destrucción de tejido y formación de cavernas. - Su curso es lento y progresivo, y puede ser fatal si el paciente no recibe tratamiento. - Se pueden observar infiltrados difusos o nodulares en ambos vértices pulmonares, cavidades uni o bilaterales y enfisema pulmonar. - Los síntomas más frecuentes son: tos con expectoración muco-purulenta, a veces hemoptisis, sudoración nocturna, astenia, pérdida de peso, disnea de esfuerzo.

Nota: Adaptado de (Negroni, Arechavala, & Mailo, 2010)

Tabla 1.2.2.

Características de las manifestaciones clínicas en huéspedes inmunocomprometidos

Tipos de manifestaciones clínicas	Características
Histoplasmosis diseminada, aguda y progresiva	- Se presenta en pacientes VIH- positivos con recuentos bajos de células T CD4+ o en pacientes onco-hematológicos. - Predominan las manifestaciones clínicas generales sobre las focales. - Se presentan como un cuadro séptico grave por diseminación hematogena multiorgánica, shock y coagulación intravascular diseminada. - Tiene una mortalidad alta si no se realiza un diagnóstico precoz y tratamiento temprano.
Histoplasmosis diseminada subaguda	- Es un cuadro progresivo de semanas o meses de evolución. - Pacientes presentan fiebre, pérdida de peso, hepatoesplenomegalia, lesiones en mucosas tipo pápulas, nódulos, tubérculos y úlceras en la orofaringe, profundas, dolorosas y que se pueden confundir con malignidad. - En el 70% de los casos de autopsias, se encuentran en la mucosa intestinal levaduras de <i>H. capsulatum</i>, principalmente, en íleon terminal y ciego.
Histoplasmosis diseminada crónica	- Se presenta con mayor frecuencia en varones mayores de 60 años. - Es de meses de evolución con compromiso de los mismos órganos que las otras formas diseminadas. - El hallazgo más frecuente son las úlceras en las mucosas y labios, dolorosas, induradas que, en el centro de las mismas, contienen macrófagos con abundantes levaduras. - Presenta ausencia de afectación hematológica y de la piel. Sin diagnóstico ni tratamiento, la enfermedad progresa a la muerte

Nota: Adaptado de (Negroni, Arechavala, & Mailo, 2010)

1.2.2.2. Histoplasmosis en el niño

Son pocos casos reportados en pediatría, la malnutrición es un factor de riesgo y la forma diseminada progresiva es predominante. La sintomatología es similar a la del adulto en el caso de la forma pulmonar aguda. Puede haber afectación meníngea que se confunde con otras patologías y conlleva a un retraso en el diagnóstico de histoplasmosis, varios diagnósticos se han realizado en autopsias, por eso ante la tríada de fiebre, hepatoesplenomegalia y pancitopenia con o sin alteraciones radiológicas en tórax y en pacientes

con factores de riesgo, se debe considerar a la histoplasmosis como posible diagnóstico, orientar el estudio microbiológico e instaurar el tratamiento precoz.

1.2.3. Diagnóstico y tratamiento

1.2.3.1 Diagnóstico

El estándar de oro sigue siendo el aislamiento del *H. capsulatum* a partir de muestras clínicas que pueden ser esputo, secreciones, lavado broncoalveolar, biopsias de piel, mucosas, ganglios linfáticos, aspiración o biopsia de médula ósea, sangre periférica, heparinizada o anticoagulada y orina. Los materiales deben enviarse refrigerados al laboratorio lo antes posible y en recipientes estériles. Las biopsias deben seccionarse en dos partes, una se coloca en un recipiente estéril con solución salina isotónica y la otra en solución al 10 % de formol en buffer de pH 7.2 para histopatología.

Existen diferentes métodos de diagnóstico, en las que incluyen:

- **Examen microscópico de los materiales no fijados en formol:** Se lleva a cabo en extendidos finos teñidos con Giemsa o Wright y con lente de inmersión (100 X). Esta tinción también puede emplearse para examinar la capa de glóbulos blancos en una muestra de sangre heparinizada y centrifugada. En las formas diseminadas agudas, los resultados suelen ser positivos.
- **Examen directo e histopatología:** Las levaduras de *H. capsulatum* se observan esféricas u ovales, pequeñas, únicas (sin gemación), fagocitadas por macrófagos y con menos frecuencia libres en los tejidos, la pared no se tiñe bien y parece estar rodeada de un halo o pseudocápsula. Y es debido a su tamaño 3-5 μ m que se requieren de coloraciones especiales tipo Giemsa y Wright de las muestras de sangre, médula ósea, etc. Otras coloraciones tipo Grocott, Ac. Peryódico de Schiff (PAS por sus siglas en inglés) y hematoxilina y eosina (H&E) se pueden visualizar estructuras a 1.000 aumentos, pero como presentan características similares a otras levaduras, el diagnóstico es presuntivo de histoplasmosis. La sensibilidad puede estar limitada por la calidad de la muestra clínica y el entrenamiento del operador.
- **Cultivo a partir de tejidos o fluidos corporales:** Puede tardar entre 3 y 6 semanas para su crecimiento y debe ser incubado a dos temperaturas 25 °C y 30 °C. Las colonias pueden ser de coloración blanca o beige, de textura algodonosa o pulverulenta, tornándose oscuras con el paso del tiempo. De la fase micelial, microscópicamente se observan hifas delgadas, microconidias piriformes y macroconidias tuberculadas que son la clave para una correcta identificación.

- **Pruebas Inmunológicas:** Su valor diagnóstico es limitado, pero tienen gran utilidad para las encuestas epidemiológicas, ya que permiten delimitar las áreas endémicas y el porcentaje de positividad de estas reacciones se correlacionan con el grado de endemicidad de la zona. Se pueden clasificar en:
 - **La reacción cutánea con histoplasmina al 1/100:** Se torna positiva 7 a 10 días después del contacto infectante y permanece como tal durante años; por lo tanto, una respuesta positiva indica infección presente o pasada. Esta prueba da resultado negativo en las formas progresivas graves, lo que pone en evidencia la falla de la inmunidad celular. La reacción cutánea puede hacer que las pruebas serológicas den resultado positivo, lo que hace más difícil su interpretación; por lo tanto, no es aconsejable repetirlas.
 - **Detección de anticuerpos en suero:** Es positiva en el 80% de los pacientes y es útil para el control, seguimiento y respuesta al tratamiento de la enfermedad. Las técnicas utilizadas son inmunodifusión en gel de agar (IDGA) que es cualitativa que detecta a través de bandas de precipitina la presencia de anticuerpos que reaccionan con los componentes de la histoplasmina. La contrainmunolectroforesis es algo más sensible e igualmente específica. La reacción de fijación de complemento puede cuantificar el tenor de anticuerpos séricos; el título de estos últimos se relaciona con la gravedad de la enfermedad y suele descender cuando el tratamiento específico produce la mejoría clínica. Esta prueba carece de especificidad y da reacciones cruzadas con *P. brasiliensis*, *C. immitis* y *B. dermatitidis*. Estas reacciones serológicas son negativas en el 70 % de los casos asociados con enfermedad avanzada por HIV y también suelen dar resultados negativos en las formas diseminadas agudas debido a su rápida evolución.
 - **Detección de antígeno:** La fijación de complemento (FC) es una prueba semi-cuantitativa expresada a través de títulos (dilución de la muestra) y aquellos iguales o mayores a 1:32 indican infección activa y títulos menores indican que el paciente en algún momento estuvo expuesto al hongo. Los equipos para la búsqueda de antígeno glucomanano de *H. capsulatum* solamente están disponibles en EE. UU., y se utilizan en el diagnóstico de las formas diseminadas agudas. Se realiza por técnicas ELISA o radioinmunoensayo y sus resultados no son totalmente específicos. Sin embargo, para un diagnóstico rápido, se utiliza la detección del antígeno urinario (ELISA) que utiliza anticuerpos monoclonales contra el galactomanano del histoplasma, en

formas diseminadas de histoplasmosis, el rango de sensibilidad reportada es del 86% al 95%.

- **Pruebas moleculares:** En la literatura, se dispone de varios estudios con diferentes tipos de reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) y diferentes blancos moleculares para la detección de ácidos nucleicos. Se han reportado reacciones cruzadas con hongos filogenéticamente cercanos como *B. dermatitidis* y *P. brasiliensis*.
- **Detección de perfiles proteicos:** Usualmente por MALDI-TOF, está muy poco evaluada y la principal razón radica en la dificultad de identificación de estos hongos.

1.2.3.2. Tratamiento

El tratamiento depende de la presentación clínica, los pacientes con primoinfección asintomática o con cuadros pulmonares leves, en su mayoría se recuperan sin tratamiento antifúngico, el tratamiento es necesario cuando los síntomas no remiten en 6 semanas, en caso de lesiones extensas o en aquellos pacientes con inmunodeficiencia importante. El itraconazol es el fármaco de primera elección en el tratamiento de las diferentes formas clínicas de la enfermedad, luego de la anfotericina B en las formas graves y como terapia inicial en las formas moderadas y leves. Otras drogas antifúngicas tienen menor eficacia. El ketoconazol fue durante mucho tiempo la droga de elección en las formas diseminadas crónicas, pero su eficacia es menor que la del itraconazol y presenta mayor frecuencia de efectos colaterales. La dosis diaria requerida es de 400 mg y suele indicarse por lapsos de 9 a 12 meses.

El fluconazol es poco eficaz en la histoplasmosis, se ha empleado en dosis diarias muy elevadas de 800 a 1200 mg, se lo indica como tratamiento de consolidación en las meningitis crónicas. Antes de la aparición de los compuestos azólicos, en Sudamérica se usaban con éxito los compuestos sulfamídicos, actualmente, su indicación es excepcional.

En las formas crónicas (pulmonar o diseminada) se indica itraconazol 200 mg/día durante 6 meses. Es necesario el tratamiento quirúrgico de algunas cavidades pulmonares, del histoplasma, de la fibrosis o la adenopatía mediastínica compresiva, y de la estenosis laríngea o traqueal. Antes y después de los actos quirúrgicos se requiere un tratamiento antifúngico eficaz.

Las formas diseminadas subagudas asociadas con la enfermedad por VIH también pueden tratarse con itraconazol, durante los 3 primeros días se administran 600 mg/día divididos en dos tomas después de las comidas,

luego se continúa con 400 mg/día hasta la remisión clínica, tras la cual se indica profilaxis secundaria con 200 mg/día, hasta que el paciente presente dos recuentos de células CD4-positivas $>$ a 180/ μ L como consecuencia del ~~tratamiento antirretroviral. La anfotericina B se reserva para los casos más graves, los niños y para pacientes con alteraciones digestivas, como vómitos o diarrea, que dificultan la absorción del itraconazol, también para quienes requieran tratamiento antituberculoso simultáneo o para los casos con compromiso meningoencefálico.~~

1.2.4. Estado del arte sobre la enfermedad y el agente etiológico en el Ecuador

El empleo de la intradermorreacción con histoplasmina permite delimitar las áreas endémicas, en algunos lugares el 80 al 90 % de los habitantes presenta pruebas positivas. Si bien el número de infectados sin signos ni síntomas se cuenta por millones, la enfermedad progresiva y grave es relativamente rara. Se creó así el concepto de “histoplasmosis-infección”, para referirse a estas personas asintomáticas, pero infectadas, y de “histoplasmosis-enfermedad”, para mencionar a las formas sintomáticas y progresivas de la histoplasmosis, cuya gravedad es variable. La enfermedad es más frecuente en niños menores de 2 años y en adultos mayores de 54 años, en este último caso hay un neto predominio de los varones. Las causas que deterioran la inmunidad mediada por células, tales como la infección por el VIH, los linfomas y su tratamiento, el empleo prolongado de corticosteroides y recientemente los inhibidores del TNF- α , etc., actúan como causas predisponentes de la enfermedad.

La histoplasmosis es endémica en áreas donde se encuentran las condiciones ideales para el crecimiento del hongo, como en las regiones subtropicales y tropicales de América Central y del Sur. En estos lugares, la infección es común en personas que trabajan en la agricultura, en la construcción o en cuevas donde se encuentran murciélagos.

En los Estados Unidos, la histoplasmosis se encuentra principalmente en los estados del sur y del medio oeste, donde el suelo es rico en guano de aves y murciélagos. Los casos de histoplasmosis en los Estados Unidos han disminuido en las últimas décadas debido a la mejora en las prácticas de eliminación de guano y a la utilización de equipos de protección personal. En América Latina, se han reportado brotes de histoplasmosis en áreas urbanas debido a la construcción en terrenos contaminados con guano y a la demolición de edificios antiguos. La histoplasmosis también se ha relacionado con la deforestación y la construcción de presas, que pueden alterar el hábitat

natural del hongo y aumentar su presencia en el suelo.

En Ecuador, la histoplasmosis es una enfermedad endémica, y su prevalencia es variable dependiendo de la región del país. Se han reportado casos de histoplasmosis en todas las provincias de Ecuador, pero la mayor parte de los casos se han registrado en las regiones de la Costa y la Amazonía. En la Costa ecuatoriana, la histoplasmosis se presenta en personas que viven o trabajan en áreas cercanas a los ríos y en zonas de vegetación densa. En la Amazonía, la enfermedad es común entre los habitantes que realizan actividades como la agricultura, la caza y la pesca en áreas cercanas a los ríos y en cuevas. Es importante señalar que la histoplasmosis es una enfermedad ocupacional en Ecuador, y los trabajadores de la construcción, agricultura, minería y otras actividades que implican la exposición al suelo contaminado pueden estar en riesgo de contraer la enfermedad. También es importante destacar que la histoplasmosis puede ser una enfermedad oportunista en personas con VIH/sida y otros trastornos inmunodeficientes.

Bibliografía

- Antinori, S. (2014). Histoplasma capsulatum: More Widespread than Previously Thought. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 90(6), 982–983. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.14-0175>
- Ashraf, N., Kubat, R. C., Poplin, V., Adenis, A. A., Denning, D. W., Wright, L., ... Bahr, N. C. (2020). Re-drawing the Maps for Endemic Mycoses. *Mycopathologia*, 185(5), 843–865. <https://doi.org/10.1007/s11046-020-00431-2>
- Ashraf T Soliman, Nada M Alaaraj, & Alan D Rogol. (2022). The link between malnutrition, immunity, infection, inflammation and growth: New pathological mechanisms. *World Journal of Advanced Research and Reviews*, 15(1), 157–167. <https://doi.org/10.30574/wjarr.2022.15.1.0673>
- Asokan, A., Narasimhan, R., & Vineeth, V. K. (2023). Disseminated Histoplasmosis in an Immunocompetent Patient—A Case Report. *International Journal of Health Sciences and Research*, 13(5), 239–244. <https://doi.org/10.52403/ijhsr.20230528>
- Assi, M., McKinsey, D. S., Driks, M. R., O'Connor, M. C., Bonacini, M., Graham, B., & Manian, F. (2006). Gastrointestinal histoplasmosis in the acquired immunodeficiency syndrome: Report of 18 cases and literature review. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 55(3), 195–201. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2006.01.015>
- Barros, N., Wheat, J. L., & Hage, C. (2023). Pulmonary Histoplasmosis: A Clinical Update. *Journal of Fungi*, 9(2), 236. <https://doi.org/10.3390/jof9020236>
- Benedict, K., & Mody, R. K. (2016). Epidemiology of Histoplasmosis Outbreaks, United States, 1938–2013. *Emerging Infectious Diseases*, 22(3), 370–378. <https://doi.org/10.3201/eid2203.151117>
- Buscardo, E., Geml, J., Schmidt, S. K., Freitas, H., Souza, A. P., Cunha, H. B., & Nagy, L. (2022). Nitrogen pulses increase fungal pathogens in Amazonian lowland tropical rain forests. *Journal of Ecology*, 110(8), 1775–1789. <https://doi.org/10.1111/1365-2745.13904>
- Canteros, C. E., Toranzo, A. I., Levis, S., Salas, H. D., López-Joffre, M. C., & Suárez-Alvarez, R. O. (2020). Use of an Argentinean Wildlife Tissue Collection for Epidemiological Studies of Histoplasmosis. *Mycopathologia*, 185(5), 905–915. <https://doi.org/10.1007/s11046-020-00430-3>

- Castro, K., Ward, J., Slutsker, L., Buehler, J., Jaffe, H., Berkelman, R., & Curren, J. (1992). *1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults*. Retrieved from <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00018871.htm>
- Cernat, R.-C. (2023). HIV-Associated Histoplasmosis. In E. Dantes & E. Dumea (Eds.), *Infectious Diseases* (Vol. 24). IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.111389>
- Christie, A., & Peterson, J. C. (1945). Pulmonary Calcification in Negative Reactors to Tuberculin. *American Journal of Public Health and the Nations Health*, 35(11), 1131–1147. <https://doi.org/10.2105/AJPH.35.11.1131>
- Council of State and Territorial Epidemiologists; AIDS Program, Center for Infectious Diseases, CDC. (1987). *Revision of the CDC Surveillance Case Definition for Acquired Immunodeficiency Syndrome*. Retrieved from <https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/other/mmsu3601.pdf>
- Cunha, V. S., Zampese, M. S., Aquino, V. R., Cestari, T. F., & Goldani, L. Z. (2007). Mucocutaneous manifestations of disseminated histoplasmosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome: Particular aspects in a Latin-American population. *Clinical and Experimental Dermatology*, 32(3), 250–255. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2007.02392.x>
- Daniela Efrim, N., Dumea, E., & Carmen Cernat, R. (2023). Epidemiology of Histoplasmosis. In E. Dantes & E. Dumea (Eds.), *Infectious Diseases* (Vol. 24). IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.110901>
- Darling, S. (1906). A PROTOZOÖN GENERAL INFECTION PRODUCING PSEUDOTUBERCLES IN THE LUNGS AND FOCAL NECROSES IN THE LIVER, SPLEEN AND LYMPHNODES. *Journal of the American Medical Association*, XLVII(17), 1283–1285. <https://doi.org/10.1001/jama.1906.62510440037003>
- Daumas, A., Coiffard, B., Chartier, C., Ben amara, A., Alingrin, J., Villani, P., & Mege, J.-L. (2020). Defective Granuloma Formation in Elderly Infected Patients. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00189>
- DeMonbreun, W. A. (1934). The Cultivation and Cultural Characteristics of Darling's Histoplasma Capsulatum. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, s1-14(2), 93–125. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1934.s1-14.93>

- Dighe, N., Pattan, S., Bhawar, S., Gaware, V., Hole, M., Chavan, P., & Parjane, S. (2009). *Darling's Disease: A Review*. 1(1), 88–101.
- Dodd, K., & Tompkins, E. H. (1934). A Case of Histoplasmosis of Darling in an Infant. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1(2), 127–137. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1934.s1-14.127>
- Dolka, B., Żbikowski, A., Dolka, I., & Szeleszczuk, P. (2015). Histomonosis—An existing problem in chicken flocks in Poland. *Veterinary Research Communications*, 39(3), 189–195. <https://doi.org/10.1007/s11259-015-9637-2>
- Emmons, C. W. (1949). Isolation of *Histoplasma capsulatum* from Soil. *Public Health Reports (1896-1970)*, 64(28), 892–896. <https://doi.org/10.2307/4587021>
- Felipe, M. S. S., Torres, F. A. G., Maranhão, A. Q., Silva-Pereira, I., Poças-Fonseca, M. J., Campos, E. G., ... Brígido, M. M. (2005). Functional genome of the human pathogenic fungus *Paracoccidioides brasiliensis*. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, 45(3), 369–381. <https://doi.org/10.1016/j.femsim.2005.05.013>
- Ferrisse, T. M., Rocha, A. F. L., Miotto, L. N., de Almeida Lança, M. L., Massucato, E. M. S., & Bufalino, A. (2021). Disseminated Histoplasmosis Infection in HIV-Negative Patients: Series Case and Literature Review. *Current Fungal Infection Reports*, 15(1), 17–22. <https://doi.org/10.1007/s12281-021-00414-w>
- Gauthier, G. M. (2015). Dimorphism in Fungal Pathogens of Mammals, Plants, and Insects. *PLoS Pathogens*, 11(2), e1004608. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004608>
- Ghantarchyan, H., Bholat, Y., Patel, A., Bourbeau, K., & Vo, D. (2023). Disseminated Histoplasmosis Found in Bone Marrow in a Newly Diagnosed AIDS Patient: A Literature Review and Report of a Rare Case. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.35417>
- Hepler, S. A., Kaufeld, K. A., Benedict, K., Toda, M., Jackson, B. R., Liu, X., & Kline, D. (2022). Integrating Public Health Surveillance and Environmental Data to Model Presence of *Histoplasma* in the United States. *Epidemiology*, 33(5), 654. <https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000001499>
- Jacobsen, B., Baumgärtner, W., & Bialek, R. (2011). Disseminated histoplasmosis in a European hedgehog (*Erinaceus europaeus*) in Northern Germany. *Mycoses*, 54(6), 538–541. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0507.2010.01886.x>

- Kasuga, T., White, T. J., Koenig, G., Mcewen, J., Restrepo, A., Castañeda, E., ... Taylor, J. W. (2003). Phylogeography of the fungal pathogen *Histoplasma capsulatum*. *Molecular Ecology*, 12(12), 3383–3401. <https://doi.org/10.1046/j.1365-294X.2003.01995.x>
- Kauffman, C. A. (2007). Histoplasmosis: A clinical and laboratory update. *Clinical Microbiology Reviews*, 20(1), 115–132. <https://doi.org/10.1128/CMR.00027-06>
- LaFon, D. C., Thiel, S., Kim, Y., Dransfield, M. T., & Nahm, M. H. (2020). Classical and lectin complement pathways and markers of inflammation for investigation of susceptibility to infections among healthy older adults. *Immunity & Ageing*, 17(1), 18. <https://doi.org/10.1186/s12979-020-00189-7>
- Lüning, J., Campe, A., & Rautenschlein, S. (2023). Investigations of Histomonosis-Favouring Conditions: A Hypotheses-Generating Case-Series-Study. *Animals*, 13(9), 1472. <https://doi.org/10.3390/ani13091472>
- Maza, P. K., & Suzuki, E. (2016). Histoplasma capsulatum-Induced Cytokine Secretion in Lung Epithelial Cells Is Dependent on Host Integrins, Src-Family Kinase Activation, and Membrane Raft Recruitment. *Frontiers in Microbiology*, 7. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00580>
- Mittal, J., Ponce, M. G., Gendlina, I., & Nosanchuk, J. D. (2019). Histoplasma Capsulatum: Mechanisms for Pathogenesis. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 422, 157–191. https://doi.org/10.1007/82_2018_114
- Moreira, L. M., Meyer, W., Chame, M., Brandão, M. L., Vivoni, A. M., Portugal, J., ... Trilles, L. (2022). *Molecular Detection of Histoplasma capsulatum in Antarctica—Volume 28, Number 10—October 2022—Emerging Infectious Diseases journal—CDC*. <https://doi.org/10.3201/eid2810.220046>
- Negroni, R., Arechavala, A. I., & Mailo, E. I. (2010). *Histoplasmosis clásica en pacientes inmunocomprometidos*. 38(2), 59–69.
- Norkaew, T., Ohno, H., Sriburee, P., Tanabe, K., Tharavichitkul, P., Takarn, P., ... Miyazaki, Y. (2013). Detection of Environmental Sources of Histoplasma capsulatum in Chiang Mai, Thailand, by Nested PCR. *Mycopathologia*, 176(5), 395–402. <https://doi.org/10.1007/s11046-013-9701-9>
- Palmer, C. E. (1945). Nontuberculous Pulmonary Calcification and Sensitivity to Histoplasmin. *Public Health Reports (1896-1970)*, 60(19), 513–520. <https://doi.org/10.2307/4585252>

- Pitangui, N. de S., Sardi, J. de C. O., Voltan, A. R., dos Santos, C. T., da Silva, J. de F., da Silva, R. A. M., ... Fusco-Almeida, A. M. (2016). An Intracellular Arrangement of *Histoplasma capsulatum* Yeast-Aggregates Generates Nuclear Damage to the Cultured Murine Alveolar Macrophages. *Frontiers in Microbiology*, 6. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.01526>
- Pury, S., Álvarez, M., Caliva, S., Sasia, L., & Disandro, D. (2023). Disseminated histoplasmosis in an immunocompetent pediatric patient. *Archivos Argentinos de Pediatría*, 121(3). <https://doi.org/10.5546/aap.2022-02715.eng>
- Ray, S. C., & Rappleye, C. A. (2019). Flying under the radar: *Histoplasma capsulatum* avoidance of innate immune recognition. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 89, 91–98. <https://doi.org/10.1016/j.semedb.2018.03.009>
- Rodrigues, A. M., Beale, M. A., Hagen, F., Fisher, M. C., Terra, P. P. D., de Hoog, S., ... de Camargo, Z. P. (2020). The global epidemiology of emerging *Histoplasma* species in recent years. *Studies in Mycology*, 97, 100095. <https://doi.org/10.1016/j.simyco.2020.02.001>
- Rubio-Carrasquilla, M., Ochoa, R., Santa, C., Guimarães, A. J., Cano, L. E., & Moreno, E. (2019). Identifying molecularly defined antigens for a *Histoplasma capsulatum*-specific interferon gamma release assay. *Revista Iberoamericana de Micología*, 36(4), 186–191. <https://doi.org/10.1016/j.riam.2019.06.002>
- Sahaza, J. H., Rodríguez-Arellanez, G., Canteros, C. E., Reyes-Montes, M. del R., & Taylor, M. L. (2020). Thermotolerance of *Histoplasma capsulatum* at 40 °C predominates among clinical isolates from different Latin American regions. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 24(1), 44–50. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2019.12.007>
- Santos, J. O. S. (1960). *Histoplasma Capsulatum*. *Revista da Faculdade de Odontologia de Porto Alegre*, 2(1/2), 113–120. <https://doi.org/10.22456/2177-0018.127118>
- Taylor, M. L., Reyes-Montes, M. del R., Estrada-Bárceñas, D. A., Zancopé-Oliveira, R. M., Rodríguez-Arellanes, G., & Ramírez, J. A. (2022). Considerations about the Geographic Distribution of *Histoplasma* Species. *Applied and Environmental Microbiology*. (1752 N St., N.W., Washington, DC). <https://doi.org/10.1128/aem.02010-21>

- Thompson-Souza, G. A., Santos, G. M. P., Silva, J. C., Muniz, V. S., Braga, Y. A. V., Figueiredo, R. T., ... Neves, J. S. (2020). *Histoplasma capsulatum*-induced extracellular DNA trap release in human neutrophils. *Cellular Microbiology*, 22(7). <https://doi.org/10.1111/cmi.13195>
- Tweedle, J. L., Xiong, Y., & Deepe, G. S. (2016). Pathogen–Host Interaction of *Histoplasma capsulatum*: An Update. *Current Fungal Infection Reports*, 10(4), 153–162. <https://doi.org/10.1007/s12281-016-0267-0>
- Wheat, L. J., Freifeld, A. G., Kleiman, M. B., Baddley, J. W., McKinsey, D. S., Loyd, J. E., ... Infectious Diseases Society of America. (2007). Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 45(7), 807–825. <https://doi.org/10.1086/521259>
- Wong, W. H.-W., Proano, L., & Partridge, R. (2024). *Histoplasma capsulatum* (Histoplasmosis) Attack. In *Ciottoni's Disaster Medicine* (pp. 849–851). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-80932-0.00155-5>
- Yglesias Dimadi, I. I., Clinton Hidalgo, M., Hernández Chavarría, V. I., Min Kim, H., & Castro Torres, G. R. (2023). Disseminated Histoplasmosis in an Indigenous Child With Malnutrition: A Case Report. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.41493>

BACTERIAS

2.1. Trazando la ruta de *Helicobacter pylori*: Perspectivas sobre su impacto en la salud

Andrea Orellana-Manzano^{1,2}, Carmen Matías De la Cruz^{1,2}, María Gabriela Munizaga^{1,2},

¹ Laboratorio para Investigaciones Biomédicas, Facultad de Ciencias de la Vida, Escuela Superior Politécnica del Litoral (ESPOL), Guayaquil, Ecuador.

² Licenciatura en Nutrición y Dietética, Facultad de Ciencias de la Vida, Escuela Superior Politécnica del Litoral (ESPOL), Guayaquil, Ecuador.

2.1.1. Biología

Barry Marshall y Robin Warren descubrieron la bacteria *Helicobacter pylori* en 1982, porque alrededor del 80 % de los pacientes sometidos a estudios padecían patologías gástricas relacionadas con su adhesión, lo que la direccionó al laboratorio para fines investigativos (Rivera, Contreras, & Terán, 2004). Esta bacteria es un microorganismo extracelular clasificado como un bacilo multiflagelado gram negativo que habita principalmente en la mucosa estomacal (Marcus & Scott, 2016). Varios estudios destacan que la patogenicidad de la bacteria depende principalmente de factores genéticos y de virulencia (Yamaoka, 2010).

El gen *vacA* está presente en todas las cepas de *H. pylori*, pero solo 50-65% de ellas producen efectivamente la proteína citotóxica que causa vacuolización en células epiteliales (López et al., 2009). Por otra parte, el gen *cagA* se relaciona directamente con la inflamación de la mucosa gástrica y, a su vez, de promover la aparición de lesiones precancerosas gástricas.

Ambos genes, en conjunto, contribuyen a la liberación de Interleucina 8, proteína inflamatoria de macrófagos 1 α y 1 β . Además, existen genes propiamente destinados para la adhesión de la bacteria a la mucosa gástrica, lo que favorece el inicio de la colonización, estos son conocidos como genes *babA* y *sabA* (Acosta-Astaiza, López-Sandoval, Bonilla-Chaves, Valdes-Valdes, & Romo-Romero, 2023).

La virulencia es indispensable en el avance de la patogenia, entre los que destacan:

- La forma y los movimientos característicos del *H. pylori*.
- Enzimas y proteínas de adaptación presentes.
- Habilidad de adherencia a la mucosa gástrica (Figura 2.1.1).

Tabla 2.1.1.

Factores de virulencia del Helicobacter pylori

Forma y movimiento	Presenta forma de espiral y mantiene flagelos que aumentan la capacidad de movimiento, permitiendo atravesar la mucosa y llegar a la superficie epitelial ^a .
Enzimas y proteínas de adaptación	Diversas enzimas como la ureasa y proteínas inhibidoras de la secreción de ácido gástrico cumplen un papel fundamental en el grado de virulencia. Las proteasas y lipasas disminuyen la mucosidad gástrica. Por otra parte, la fosfolipasa A2 aminoran el efecto hidrofóbico de la membrana celular, mientras que la catalasa y el superóxido de dismutasa protegen a la bacteria de la respuesta inflamatoria ^a .
Grado de adherencia a las células de la mucosa gástrica.	Este es un requisito previo para efectuar la infección ^b . El <i>H. pylori</i> posee adhesinas que favorecen la adherencia, consecuentemente su colonización se genera a partir de la disminución de ácido clorhídrico, debido a la disminución de las células G, productoras de gastrina y por la neutralización del HCl generado por la presencia de amonio por acción de la ureasa bacteriana.

Nota: ^a(Frisancho, 1996). ^b(Ghetti & Marcelle, 2013)

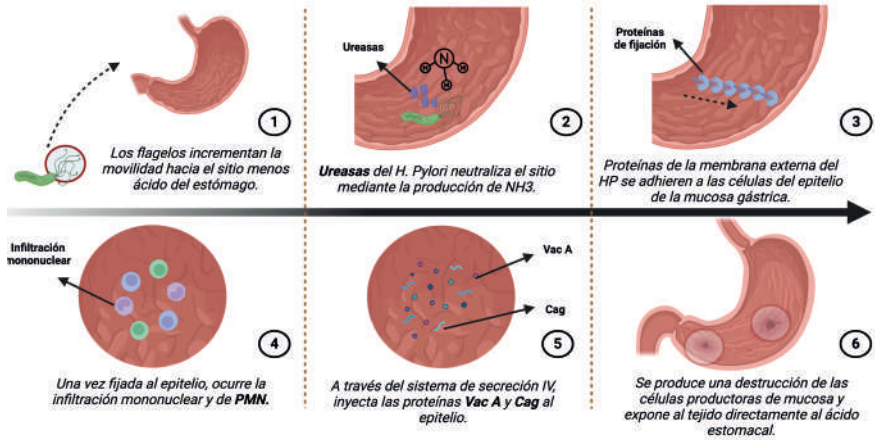


Figura 2.1.1. Proceso de patogenicidad de *H. pylori*: PMN: Neutrófilos polimorfonuclear, **Vac A**: Citotoxina vacuolizante (encargada de la vacuolización), **Cag**: (reorganización del citoesqueleto y liberación de IL-8). Creado en Biorender.

2.1.2. Epidemiología y clínica

La infección por *H. pylori* es la principal causa subyacente de enfermedades gastrointestinales inflamatorias, como úlceras pépticas y gastritis crónica (Figura 2.1.2) (Reyes Chacón et al., 2017; Zabala Torres et al., 2017a). Además, existe una estrecha relación con el desarrollo del linfoma de tejido linfoide asociado a la mucosa gástrica *H. pylori* (MALT).

Estudios científicos han demostrado que la infección por *H. pylori* aumenta 2,5 veces más el riesgo de desarrollar cáncer o adenocarcinoma gástrico (Albiño & Zamora, 2021). La bacteria *H. pylori* se adquiere en la infancia, pero su etiología aún no se conoce con exactitud. Su transmisión depende de factores de riesgo que incluyen aspectos sociales, características de grupos poblacionales, prácticas poco higiénicas, condiciones desfavorables de salubridad, y la exposición a agua contaminada o falta de acceso a agua potable. Estos factores son determinantes para la propagación de la infección, sin embargo, la transmisión ocurre principalmente por medio del contacto personal o por vía fecal-oral (Icaza & Cruz, 2019)

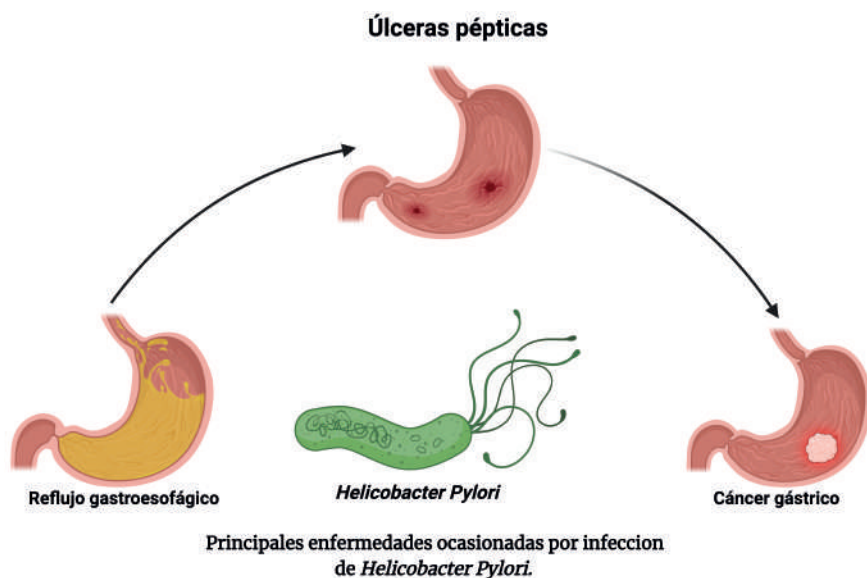
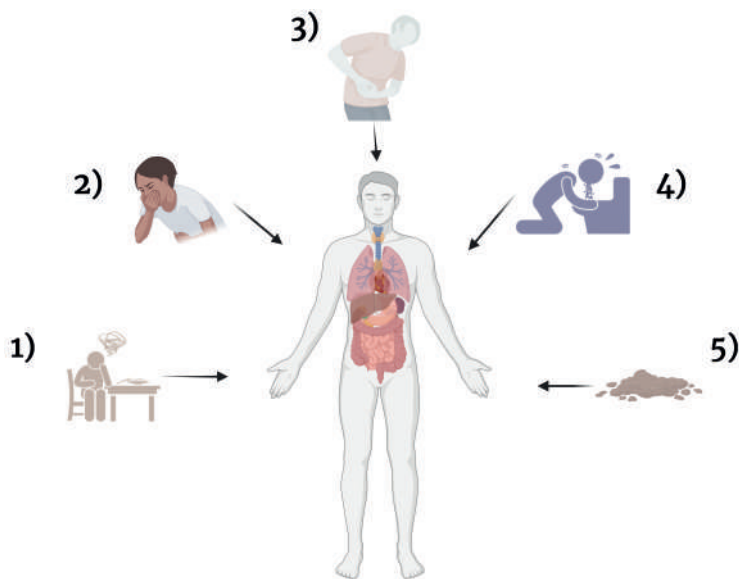


Figura 2.1.2. Principales enfermedades ocasionadas por *Helicobacter pylori*. Creado en Biorender.

A nivel mundial, estudios anteriores indican que la prevalencia de la infección por *H. pylori* en adultos se encuentra alrededor del 50% (Zabala Torres et al., 2017a). Esta tasa varía según el nivel socioeconómico regional. En países en desarrollo como América Latina, las cifras superan el 70% en la población adulta y alcanzan hasta el 92% en niños. En contraste, en países desarrollados como Estados Unidos y la Unión Europea, la prevalencia se sitúa aproximadamente entre 14% y 42% (Albiño & Zamora, 2021; Reyes Chacón et al., 2017).

Hasta el 2021, según datos del Ministerio de Salud Pública (MSP) de Ecuador, la prevalencia de infecciones por *H. pylori* es 45% en la zona rural y 47% en la población urbana. Se destaca que la infección por esta bacteria es más frecuente en mujeres con un 41,2% y 56,9%. Estas cifras se obtienen a partir de estudios en pacientes con sintomatología, sin embargo, se conoce que *H. pylori* puede estar presente de forma asintomática durante años. Sólo el 23% de los casos se registran con estas patologías gastrointestinales de manera asintomática, y lo que puede llevar a complicaciones crónicas a largo plazo. Por otra parte, la mayoría de las investigaciones realizadas en pacientes sintomáticos presenta un cuadro clínico clásico (Figura 2.1.3) que incluye saciedad temprana, náuseas, epigastralgia, vómitos, hematemesis, melenas y en algunos casos anemia ferropénica (Albiño & Zamora, 2021).



Sintomatología general por infección de *Helicobacter Pylori*

Figura 2.1.3. Sintomatología general por infección de *H. pylori*. 1) Falta de apetito, 2) Náuseas, 3) Dolor en el epigastrio, 4) Vómitos, 5) Melenas. Creado en Biorender.

2.1.3. Diagnóstico

Existen diversos métodos para el diagnóstico de la infección por *H. pylori*, estos se clasifican de acuerdo con su enfoque y pueden ser invasivos o no invasivos (Lin, Zheng, Wang, & Wu, 2021). Dentro de las técnicas no invasivas se encuentran: prueba de antígenos en heces, prueba de aliento con urea (UBT) y exámenes serológicos que se detallan en la tabla 2.1.2. Estas técnicas son clínicamente relevantes porque son utilizadas con mayor frecuencia en la práctica clínica, sin embargo, la elección de una ellas, va a depender de factores como el precio, comercialización y economía de los diferentes países (Lin et al., 2021; Zabala Torres et al., 2017^a).

En Ecuador, la prueba de antígenos en heces es la más común para el diagnóstico inicial de la infección por *H. pylori*, puesto que la UBT no es comercializada dentro del país y, por ejemplo, en ciudades como Guayaquil, los laboratorios clínicos utilizan como métodos diagnóstico la prueba de antígenos en heces y posteriormente biopsia (Icaza & Cruz, 2019).

Tabla 2.1.2.*Métodos no invasivos para la detección de *H. pylori**

Prueba de aliento con urea	Se considera el Gold estándar en muchos países, porque se considera más preciso y se pueden analizar simultáneamente las muestras. La sensibilidad y especificidad de los estudios es excelente en comparación con los demás métodos no invasivos y la heterogeneidad de los resultados puede disminuir si se ajusta la dosis y el tiempo de recolección de las muestras de aliento ^a .
Serología	Las pruebas serológicas muchas veces no están dirigidas a todos los grupos poblacionales, como los niños. Además, los autores indican que las condiciones no siempre afectan al almacenamiento de las muestras, y que los anticuerpos cambian de acuerdo con la edad, además de que refleja la inflamación de la mucosa gástrica, siendo útil para predecir el riesgo de cáncer gástrico ^a .
Pruebas de antígenos en heces	Es una reacción antígeno-anticuerpo, se puede recolectar la muestra con mayor facilidad y es más factible para pacientes de diferentes edades como niños, sin ser invasivo. Su costo es bajo y no se utilizan equipos especializados. Se considera un método alternativo y de primera línea principalmente en centros de salud pública. Sin embargo, también presenta desventajas como: heterogeneidad de antígenos, técnicas bioquímicas y cantidad de antígeno presentado en heces ^b .

Nota: ^a(Godbole, Mégraud, & Bessède, 2020). ^b(Qiu, Li, & Han, 2021)

Por otra parte, se encuentran los métodos invasivos (Tabla 2.1.3) basados en biopsia y endoscopia. Estos se usan con muy poca frecuencia porque causan mayor incomodidad a los pacientes, por lo tanto, no son utilizados directamente como herramienta para diagnóstico temprano de infección por *H. pylori*. Entre ellos están: prueba rápida de ureasa, histología, prueba de cultivo y PCR (Lin et al., 2021; Zabala Torres et al., 2017^a).

Tabla 2.1.3.

Métodos invasivos para la detección de H. pylori

Prueba rápida de ureasa	Esta prueba se caracteriza por tener una sensibilidad limitada en los resultados por la carga bacteriana (CB), se indica que, si la CB en los ensayos comerciales estándar es inferior a 104 en la biopsia, pueden señalar resultados falsos negativos. Por otro lado, también se pueden tener falsos positivos debido a la presencia de bacterias ureasa positivas. Se recalca que la biopsia gástrica utilizada en este método se puede reutilizar para otras como el PCR ^a .
Histología	Hasta la actualidad sigue siendo uno de los métodos de detección invasivos más utilizados a través de la inmunotinción. La rapidez de los resultados es su principal ventaja (15 min), en comparación con la sensibilidad, que se considera limitada (aprox. 75%) ^a .
PCR	Los métodos comúnmente utilizados son: PCR en tiempo real, PCR anidada y PCR digital en gotas (15). Estos tienen como ventaja detectar la infección y la resistencia a los antimicrobianos rápidamente. Sin embargo, no se han adoptado para pruebas de rutina debido a limitaciones, como la necesidad de equipo especializado y el riesgo de resultados falsos, lo que dificulta su implementación en países de bajos ingreso ^{a,b} .

Nota: ^a(Godbole et al., 2020). ^b(Qiu et al., 2021).

En los últimos años, se siguen evaluando posibles modelos para la detección o diagnóstico de la infección por *H. pylori*, uno de ellos es la combinación de resultados observados y estimados, en el que se analizan pruebas de *H. pylori* basadas en histología, pruebas de antígeno en heces y serología esperando que se mejoren los porcentajes de especificidad y sensibilidad (Godbole et al., 2020). Así también, se enfocan en utilizar nanopartículas de carbono para la creación de inmunosensores que proporcionan una alta carga de anticuerpo CagA y un excelente rendimiento diagnóstico. Por otro lado, está el dispositivo de papel colorimétrico que utiliza enzimas de ADN que se adhieren al ARN, y mediante una reacción antígeno-anticuerpo puede existir una detección hipersensible (Qiu et al., 2021). En resumen, todos estos esfuerzos necesitan más estudios y ensayos clínicos para que se consideren como métodos de detección, sin embargo, amplía las opciones para un diagnóstico más preciso de la infección por *H. pylori* (Tabla 2.1.4)

2.1.4. Estado del arte sobre la enfermedad y el agente etiológico en el Ecuador

El *H. pylori* es una bacteria con una alta prevalencia en Ecuador y se ha estudiado ampliamente en diversas investigaciones. Según un estudio sobre patrones y tendencias de incidencia del cáncer gástrico a nivel mundial entre 1988 y 2012, se evidenció una disminución global de los casos con un cambio porcentual anual promedio de -2.1%. Sin embargo, Ecuador y Lituania presentaron tendencias al alza, lo que resalta la necesidad de intervenciones sobre factores de riesgo como el tabaquismo, la dieta y la detección temprana de *H. pylori* (Lin et al., 2021). La infección por *H. pylori* también ha sido objeto de estudio en niños de sectores urbanos pobres de Quito. En un seguimiento de 124 niños, se encontró que el 61% estaban infectados, de los cuales 44 presentaban infecciones crónicas. Se observó una reducción en la velocidad de crecimiento lineal en niños con infecciones recientes en comparación con aquellos con infecciones crónicas, lo que sugiere un impacto negativo en el crecimiento infantil (Egorov et al., 2010).

En cuanto a la prevalencia de la infección durante la infancia, un metaanálisis de estudios entre 2011 y 2016 determinó que la seroprevalencia general en niños sanos fue del 33%, con variaciones entre 20% y 50% en menores de cinco años y entre 38% y 79% en mayores de cinco años. Se observó una alta probabilidad de persistencia de la infección tras una detección positiva, lo que subraya la importancia de estudios epidemiológicos para su control (Zabala Torres et al., 2017b).

En el contexto de la resistencia antibiótica, un estudio en Quito evaluó la susceptibilidad de *H. pylori* a cinco antibióticos en pacientes con dispepsia. Se encontró una alta resistencia al metronidazol (63%), claritromicina (66%), amoxicilina (43%), tetraciclina (36%) y levofloxacina (54%), lo que pone en evidencia la necesidad de revisar estrategias terapéuticas (Reyes Chacón et al., 2017). Complementariamente, un análisis molecular en biopsias gástricas de pacientes ecuatorianos identificó tasas de resistencia primaria y secundaria a antibióticos, con un 33.64% y 32.82% para claritromicina, y hasta un 42% para levofloxacina, lo que refuerza la importancia del monitoreo genético de las cepas resistentes (Zurita et al., 2022)

La prevalencia de *H. pylori* en pacientes sintomáticos ha sido evaluada en un centro ambulatorio de Guayaquil, donde se detectó la bacteria en el 45% de los casos, sin diferencias significativas entre hombres y mujeres. Asimismo, en pacientes con gastritis crónica, se encontró una alta positividad para *H. pylori* (86%), con predominancia de la forma no atrófica (84%) y síntomas como epigastralgia y acidez estomacal (Icaza & Cruz, 2019)(Guerra, Hernández, & Castellanos, 2021). En pacientes asintomáticos, un estudio en el Hospital

Dr. Efrén Jurado López en Guayaquil determinó una prevalencia del 47.66%, con una mayor incidencia en adultos mayores (94.6%). Factores como la higiene personal influyeron en la tasa de infección, lo que resalta la necesidad de estrategias de detección temprana (Albiño & Zamora, 2021). Un análisis molecular en biopsias gástricas de pacientes de la Sierra y la Amazonía ecuatoriana evidenció una mayor prevalencia de *H. pylori* en Shushufindi, mientras que en Zumbahua se detectaron más casos de cáncer gástrico, lo que sugiere diferencias en la virulencia de las cepas entre ambas regiones (Rodríguez-Burneo et al., 2019).

Desde un enfoque epidemiológico, un estudio en Milagro empleó un análisis multivariado HJ-Biplot para evaluar el riesgo de cáncer gástrico asociado a *H. pylori*, confirmando un aumento en la prevalencia de esta enfermedad en Ecuador. Se enfatizó la necesidad de implementar medidas de control para reducir la incidencia del cáncer gástrico (Cisneros, Babici, Guerrero, Luis, & Villardón, 2020).

En cuanto a las metodologías diagnósticas, un estudio comparativo demostró que técnicas como la citología, la histología y la coloración de Gram presentan alta sensibilidad y coincidencia en los resultados, mientras que la PCR mostró una mayor capacidad de detección de *H. pylori* en biopsias (Referencia k). Adicionalmente, la caracterización de genotipos de virulencia de *H. pylori* en pacientes colombianos con síntomas de dispepsia reveló asociaciones significativas entre ciertos genes de virulencia y el desarrollo de inflamación gástrica severa (Bonardi et al., 2001).

Por otro lado, una revisión sobre los factores de virulencia de *H. pylori* destacó la interacción de esta bacteria con su huésped y su papel en la persistencia de la infección, considerando también aspectos de variabilidad geográfica (Bhattacharjee et al., 2024). En el mismo sentido, se ha descrito cómo la infección por *H. pylori* afecta la inmunidad innata en la mucosa gástrica, interfiriendo con la maduración de macrófagos y células dendríticas, lo que puede contribuir a la progresión de enfermedades gástricas (Ieni et al., 2016).

Finalmente, un estudio sobre la isla de patogenicidad cag PAI en aislados de *H. pylori* de pacientes con gastritis, úlcera péptica y cáncer gástrico no encontró una asociación directa entre respuestas inducidas por *H. pylori* y grupos específicos de pacientes, lo que sugiere que la progresión de la enfermedad es multifactorial e involucra tanto factores bacterianos como del huésped (Backert et al., 2004).

El *H. pylori* es un problema de salud importante en Ecuador, relacionado con la gastritis crónica y el cáncer gástrico, con una incidencia creciente a pesar de los descensos mundiales. Esta situación pone de relieve la urgencia de mejorar los métodos de detección y tratamiento. La resistencia a los antibióticos es

alarmante, en particular contra el metronidazol y la claritromicina, por lo que se requieren nuevas estrategias de tratamiento. Además, la variabilidad genética de la bacteria y su relación con el huésped afectan a la progresión de la enfermedad, lo que exige un enfoque de control holístico.

Bibliografía

- Acosta-Astaiza, C., López-Sandoval, A., Bonilla-Chaves, J., Valdes-Valdes, A., & Romo-Romero, W. (2023). Genotipos de virulencia de *Helicobacter pylori* y su asociación con lesiones precursoras de malignidad gástrica y parámetros histológicos en pacientes colombianos. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 348–353. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2023.403.12858>
- Albiño, J. M. A., & Zamora, L. V. (2021). Prevalencia de *Helicobacter pylori* en pacientes asintomáticos en Ecuador. *Revista Vive*, 4(11), 193–202. <https://doi.org/10.33996/revistavive.v4i11.87>
- Backert, S., Schwarz, T., Miehlik, S., Kirsch, C., Sommer, C., Kwok, T., ... Meyer, T. F. (2004). Functional Analysis of the *cag* Pathogenicity Island in *Helicobacter pylori* Isolates from Patients with Gastritis, Peptic Ulcer, and Gastric Cancer. *Infection and Immunity*, 72(2), 1043–1056. <https://doi.org/10.1128/IAI.72.2.1043-1056.2004>
- Bhattacharjee, A., Sahoo, O. S., Sarkar, A., Bhattacharya, S., Chowdhury, R., Kar, S., & Mukherjee, O. (2024). Infiltration to infection: Key virulence players of *Helicobacter pylori* pathogenicity. *Infection*, 52(2), 345–384. <https://doi.org/10.1007/s15010-023-02159-9>
- Bonardi, P. A., Speroni, A. H., Vanzulli, S. I., Lasala, C., Gahan, Y., Casco, C., ... Meiss, R. P. (2001). Metodologías diagnósticas y análisis molecular en el estudio de la infección por *Helicobacter PYLORI*. *Bol. Acad. Nac. Med. B.Aires*, 249–261.
- Cisneros, J. T. C., Babici, V. R., Guerrero, C. A. R., Luis, J., & Villardón, V. (2020). *Análisis multivariado HJ-Biplot de la ocurrencia de Helicobacter pylori como riesgo para cáncer gástrico, en la ciudadela el Cristo de Consuelo, Milagro Ecuador*.
- Egorov, A. I., Sempértegui, F., Estrella, B., Egas, J., Naumova, E. N., & Griffiths, J. K. (2010). The effect of *Helicobacter pylori* infection on growth velocity in young children from poor urban communities in Ecuador. *International Journal of Infectious Diseases*, 14(9), e788–e791. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2010.03.013>
- Frisancho, O. (1996). *Revisión de Temas: Helicobacter pylori y la fisiopatogenia*. Retrieved from https://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/spmi/v09n1/Helic_Pylo_fisi.htm

- Ghetti, D. P., & Marcelle, E. (2013). *Helicobacter Pylori*: Un problema actual. *Gaceta Médica Boliviana*, 36(2), 108–111.
- Godbole, G., Mégraud, F., & Bessède, E. (2020). Review: Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*, 25(S1), e12735. <https://doi.org/10.1111/hel.12735>
- Guerra, J. B. A., Hernández, E. J. M., & Castellanos, L. B. (2021). Caracterización clínico-histopatológica de la gastritis crónica. *Más Vida*, 3(4), 33–40. <https://doi.org/10.47606/ACVEN/MV0079>
- Icaza, J. D. L., & Cruz, C. P. V. (2019). Prevalencia del *Helicobacter pylori* mediante antígeno en heces en pacientes sintomáticos del Centro Ambulatorio en Guayaquil-Ecuador. *RECIMUNDO*, 3(4), 78–92. [https://doi.org/10.26820/recimundo/3.\(4\).diciembre.2019.78-92](https://doi.org/10.26820/recimundo/3.(4).diciembre.2019.78-92)
- Ieni, A., Barresi, V., Rigoli, L., Fedele, F., Tuccari, G., & Caruso, R. (2016). Morphological and Cellular Features of Innate Immune Reaction in *Helicobacter pylori* Gastritis: A Brief Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(1), 109. <https://doi.org/10.3390/ijms17010109>
- Lin, Y., Zheng, Y., Wang, H.-L., & Wu, J. (2021). Global Patterns and Trends in Gastric Cancer Incidence Rates (1988-2012) and Predictions to 2030. *Gastroenterology*, 161(1), 116-127.e8. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.03.023>
- López, A. M., Delgado, M. P., Jaramillo, C., Amézquita, A., Parra, G., & Echeverry, M. M. (2009). Caracterización del gen de la citotoxina vacuolizante de *Helicobacter pylori* a partir de biopsias gástricas de pacientes residentes en Tolima, Colombia. *Revista Argentina de Microbiología*, 41(1), 4–10.
- Marcus, E. A., & Scott, D. R. (2016). Gastric Colonization by *H. pylori*. In N. Kim (Ed.), *Helicobacter pylori* (pp. 23–34). Singapore: Springer. https://doi.org/10.1007/978-981-287-706-2_2
- Qiu, E., Li, Z., & Han, S. (2021). Methods for detection of *Helicobacter pylori* from stool sample: Current options and developments. *Brazilian Journal of Microbiology*, 52(4), 2057–2062. <https://doi.org/10.1007/s42770-021-00589-x>
- Reyes Chacón, J. A., Guzmán Guerrero, K. V., Pacheco Tigselema, R. E., Pazmiño Quirós, G. F., Morales Ñacato, E. J., & Escalante Vanoni, L. S. (2017). Susceptibilidad antibiótica de *Helicobacter pylori*: Un estudio de prevalencia en pacientes con dispepsia en Quito-Ecuador.

- Revista Colombiana de Gastroenterología*, 32(4), 305. <https://doi.org/10.22516/25007440.173>
- Rivera, M., Contreras, F., & Terán, A. (2004). *Helicobacter Pylori*: Enteropatógeno frecuente del ser humano. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*, 23(2), 109–117.
- Rodríguez-Burneo, N., Simancas, D., Realpe, J., Paz, Z., Fornasini, M., Cárdenas, P., ... Baldeón, M. (2019). Análisis molecular de *Helicobacter pylori* (genes de patogenicidad) en biopsias gástricas de pacientes de la Sierra y Oriente Ecuatorianos. *Rev. ecuat. med. Eugenio Espejo*, 1–7.
- Yamaoka, Y. (2010). Mechanisms of disease: *Helicobacter pylori* virulence factors. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 7(11), 629–641. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2010.154>
- Zabala Torres, B., Lucero, Y., Lagomarcino, A. J., Orellana-Manzano, A., George, S., Torres, J. P., & O’Ryan, M. (2017a). Review: Prevalence and dynamics of *Helicobacter pylori* infection during childhood. *Helicobacter*, 22(5). <https://doi.org/10.1111/hel.12399>
- Zabala Torres, B., Lucero, Y., Lagomarcino, A. J., Orellana-Manzano, A., George, S., Torres, J. P., & O’Ryan, M. (2017b). Review: Prevalence and dynamics of *Helicobacter pylori* infection during childhood. *Helicobacter*, 22(5). <https://doi.org/10.1111/hel.12399>
- Zurita, J., Sevillano, G., Paz Y Miño, A., Zurita-Salinas, C., Peñaherrera, V., Echeverría, M., ... Oviedo Valdiviezo, C. (2022). Mutations associated with *Helicobacter pylori* antimicrobial resistance in the Ecuadorian population. *Journal of Applied Microbiology*, 132(4), 2694–2704. <https://doi.org/10.1111/jam.15396>

2.2. *Escherichia coli*, diseminación y relación con enfermedades infecciosas

Marynes Montiel, MSc. PhD¹

¹ Escuela Superior Politécnica del Litoral (ESPOL). Facultad de Ciencias de la Vida, Campus Gustavo Galindo, Km. 30.5. Vía Perimetral, Guayaquil, 090902, Ecuador.

2.2.1. Biología

2.2.1.1. Características Generales

El género *Escherichia* ha sido reclasificado a través del uso de aspectos fenotípicos y genotípicos y actualmente, basado en las especies identificadas y en los clados crípticos de *Escherichia*, se reconocen cuatro especies dentro de este género: *E. coli*, *E. fergusonii*, *E. albertii*, y *E. marmotae* (Figura 2.2.1) (Yu, Banting, and Neumann 2021).

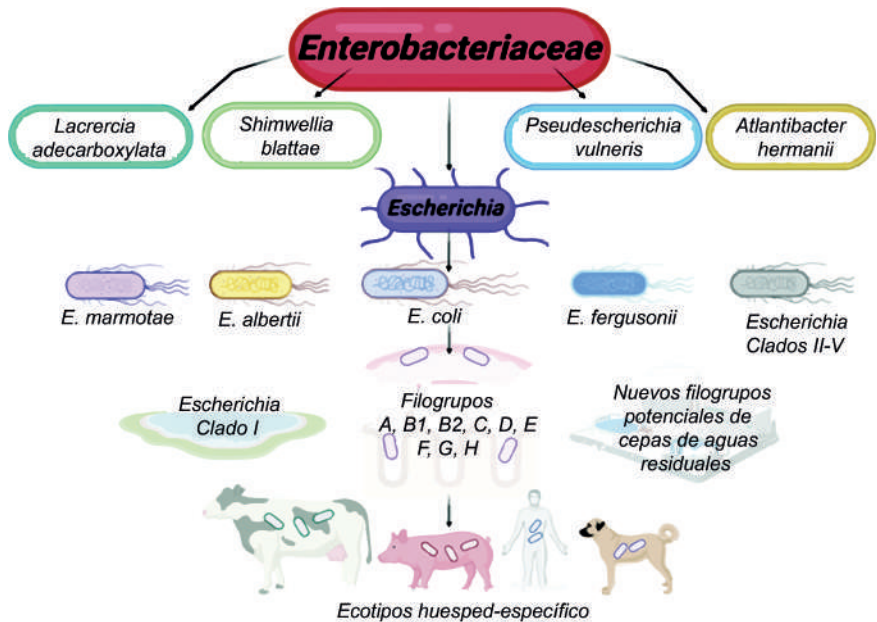


Figura 2.2.1. Estructura taxonómica del género *Escherichia* y sus especies (Adaptado de Yu, Banting, and Neumann 2021).

Escherichia coli es una de las especies bacterianas mejor documentadas a nivel mundial. Se encuentra dentro de la familia Enterobacteriaceae, recientemente llamada Enterobacterales (Yu, Banting, and Neumann 2021, Jnani and Ray, 2024). *E. coli* es una bacteria Gram negativa, usualmente móvil, presenta flagelos y tiene forma de bacilo. Metabólicamente es capaz de fermentar la lactosa y la glucosa, anaerobio facultativo, logrando reducir aceptores terminales de electrones tales como el nitrato, fumarato, dimetilsulfóxido y N-óxido de trimetilamina (Hufnagel, Depas, and Chapman, 2015; Jnani and Ray, 2024). El crecimiento óptimo de *E. coli* es a 37°C (98°F) pero puede llegar a crecer hasta 49°C (120.2°F) (Basavaraju and Gunashree 2022).

De acuerdo con diversos linajes filogenéticos, *E. coli* puede ser clasificada como: A, B1, B2, D1, D2, E y el clado I. El grupo A representa, principalmente, a las *E. coli* no patógenas que residen en la mucosa del tracto gastrointestinal. El filogrupo B1 contiene tanto cepas comensales como del patotipo EHEC. D1, D2 y E; representan a *E. coli* patógena intrainestinal (InPEC). Muchas *E. coli* patógenas extraintestinales (ExPEC) están dentro del grupo B2. Las cepas de *E. coli* que son genéticamente diversas, pero fenotípicamente no distinguibles están agrupados dentro del clado críptico I. Algunas cepas *E. coli* patogénica aviar (APEC) y ExPEC están muy relacionadas filogenéticamente y comparten algunos genes de virulencia. APEC y otras *E. coli* aviar pueden causar una variedad de infecciones intestinales y extraintestinales y en algunos casos, *E. coli* de aves de corral pueden ser reservorios de aislados ExPEC e InPEC humanos (Pokharelm, Dhakal, Dozoism 2023). *E. coli* contiene cerca de 4800 genes, pero comparten cada cepa de *E. coli* alrededor de 1700. El pangenoma de esta especie presenta alrededor de 15 000 genes, presentando una plasticidad genómica que le permite proliferar y sobrevivir en muchos ambientes (Geurtsen et al., 2022).

E. coli es ampliamente estudiada y utilizada desde diversos puntos de vista. Algunas cepas tienen aplicaciones probióticas siendo utilizadas como profilaxis para el control de las enfermedades. Así mismo, es utilizada en el monitoreo ambiental y en estudios toxicológicos, debido a sus perfiles de respuesta toxicológica (TRPs), lo cual permite reconocer el riesgo de compuestos químicos. Igualmente, *E. coli* ha sido utilizada como un sistema de early warning al utilizarla como bioreporter en ecotoxicología. Debido a que los estudios genéticos en esta especie datan de 1950, se tiene una información muy amplia y ha permitido su aplicación en la biología molecular, la genética molecular y los estudios genómicos en general (Jnani and Ray, 2024).

2.2.1.2. Hábitat

Descubierta en 1886 por Theodor Escherich en heces humanas, el nicho principal de *E. coli* es el tracto intestinal bajo de mamíferos, aves y reptiles, en donde puede colonizar de diferente manera de acuerdo con el tamaño, condiciones bioquímicas y fisiológicas gastrointestinales, dieta y composición del microbioma, pudiendo variar su prevalencia entre las diferentes especies en un 90% en humanos, 56% en mamíferos salvajes, 23% en pájaros y solo un 10% en reptiles (Yu, Banting, and Neumann 2021). Igualmente, es una de las primeras bacterias que colonizan el tracto gastrointestinal de la mayoría de los animales de sangre caliente, llegando a encontrarse en alrededor de 10^8 UFC/g de heces en adultos. En condiciones normales, en el tracto entérico se asocia en una relación simbiótica con la microbiota de manera que provee una fuente de vitamina K (menaquinonas) y vitaminas del complejo –B. Sin embargo, ciertos factores como las infecciones o la quimioterapia crean un desbalance en la microbiota permitiendo el desarrollo de las especies virulentas (Jnani and Ray, 2024).

Aun cuando el hábitat principal de *E.coli* es el tracto digestivo bajo, la diseminación fecal involucra el paso de esta especie a su ambiente secundario, fuera del huésped, lo cual implica una variación en la disponibilidad de nutriente, temperatura, competidores y otros aspectos que resultan importante para el desarrollo de esta especie. El tiempo de duplicación de *E. coli* pasa de ser de dos días en el tracto intestinal a un promedio de cuatro días en el ambiente. Sin embargo, como este organismo es constantemente excretado se estima que la mitad de las células de *E. coli* en la tierra se encuentran fuera del huésped, pudiendo crecer en el suelo de condiciones tropicales y temperaturas más heladas (Hufnagel, Depas, and Chapman, 2015).

Inicialmente se pensaba que las cepas de *E. coli* aisladas de fuentes naturales se debían a las descargas de heces en el ambiente, sin embargo, actualmente se tienen una serie de evidencias de que algunas subpoblaciones de *E. coli* se han adaptado al ambiente externo (naturalización) separándose de los clados crípticos de *Escherichia*. Se estima que cerca de un 50% de la población total de *E. coli*, puede permanecer en los ambientes naturales como su hábitat secundario (Tenaillon, et al., 2010) reportándose en suelos tropicales y subtropicales, sedimentos y aguas superficiales, agua de ambientes estuarinos y en aguas de consumo tratadas (Yu, Banting, and Neumann 2021).

2.2.2. Epidemiología y Clínica

E. coli es causante de enfermedades diarreicas, incluyendo la diarrea del

viajero y la disentería. Así mismo, es el patógeno más común en la cistitis no complicada y participa en otras enfermedades extraintestinales que incluyen la neumonía, bacteriemia e infecciones abdominales como la peritonitis espontánea bacteriana. Existen cientos de cepas de *E. coli* capaces de producir desde una gastroenteritis suave y auto limitada hasta la falla renal y el shock séptico.

Las enfermedades gastrointestinales causadas por *E. coli* se asocian a la ingestión de la bacteria y a la habilidad de esta de evadir las defensas del huésped. Al ser un organismo Gram negativo, su célula está envuelta por la membrana citoplasmática interna, la pared celular que contiene peptidoglicano y la membrana externa, en donde se encuentra una bicapa lipídica que está asociada a proteínas y lipopolisacáridos (LPS), resultando en una reacción tóxica cuando es lisada (Mueller and Tainter, 2023).

Diferentes factores de virulencia y toxinas contribuyen a la patogenicidad de *E. coli*, en donde se incluye la toxicidad a órganos, principalmente nefrotoxicidad, toxicidad gastrointestinal y hepatotoxicidad (Jnani and Ray, 2024). Los antígenos O y H le ofrecen características antigénicas a esta especie y permiten también su clasificación. El antígeno O está asociado a la cadena repetitiva del lipopolisacárido presente en la membrana externa de la pared celular, mientras que el antígeno H está determinado por la presencia del flagelo (Figura 2.2.2) (Mueller and Tainter, 2023).

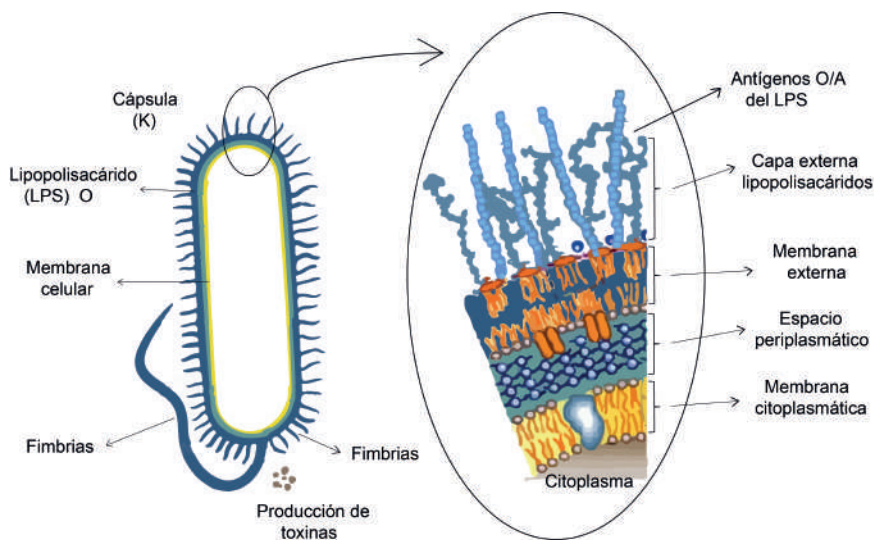


Figura 2.2.2. Estructura antigénica de *E. coli* patógena (Adaptado de Abdel-Aziz *et. al.*, 2021).

Desde el punto de vista patógeno y de acuerdo con el hábitat en donde se desarrolla, *E. coli* está dividida en dos grandes grupos: *E. coli* patógena extraintestinal (ExPEC, siglas en inglés) y *E. coli* patógena inaintestinal (InPEC) (Figura 2.2.3). Los sitios de colonización en el cuerpo humano varían en relación con los diferentes patotipos.

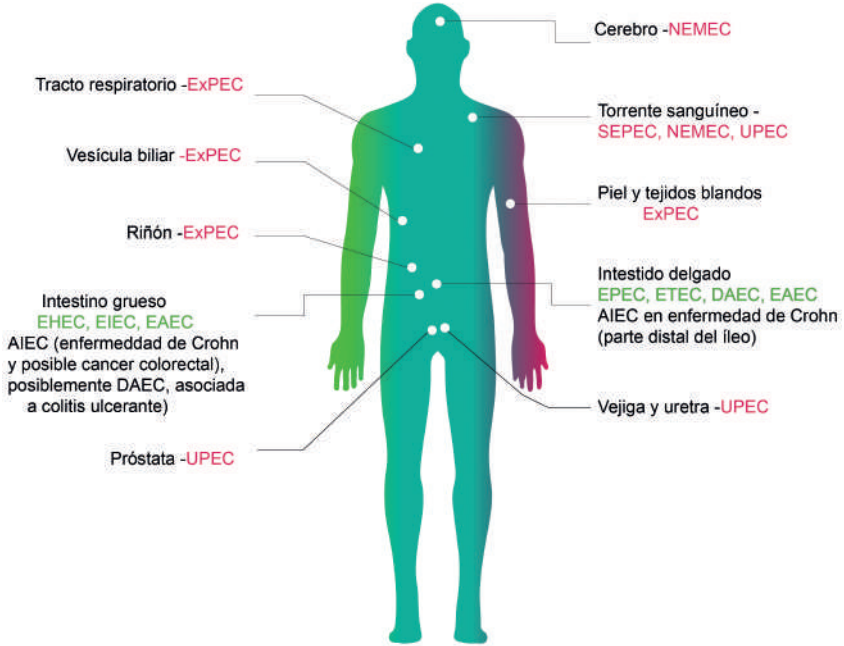


Figura 2.2.3. Sitios de colonización de *Escherichia coli* en el cuerpo humano. Patotipos de *E. coli* patógena inaintestinal (InPEC) se muestra en fuente color verde, y de *E. coli* patógena extraintestinal (ExPEC) en fuente color fucsia (Adaptado de Geurtsen *et. al.*, 2022).

Diferentes patotipos se han identificado en *E. coli*, de acuerdo con la presencia de los factores de virulencia, los mecanismos de infección, las interacciones con el huésped y los síntomas clínicos, entre ellos tenemos:

- *E. coli* enteropatogénica (EPEC, siglas en inglés) causa una diarrea aguda y prolongada en infantes, común en países en vía de desarrollo. Se une a las células del intestino mediante la proteína intimina. La enfermedad diarreica causada por EPEC se contrae comúnmente por ingestión de alimentos o agua contaminada, pero también puede ser transmitida de persona a persona (Mueller and Tainter, 2023; Regua, et al., 1990).

- *E. coli* enterohemorrágica (EHEC), causa colitis hemorrágica y el síndrome urémico hemolítico. Produce una toxina (Shiga-toxin) e incluye al serotipo O157:H7. Puede producir daños en los riñones. Ha sido reportada en alimentos frescos (tales como espinaca, lechuga y frutas, entre otros), así como carne vacuna mal cocida o molida. Puede encontrarse en heces de animales y en agua, lo cual permite la contaminación de los cultivos cuando se utilizan abonos procedentes de animales o a través de las aguas de escorrentías y riego. Un inóculo bajo (10^2 UFC) es suficiente para causar la infección lo que hace muy fácil la transmisión desde el ambiente al humano e inclusive de humano a humano. Las infecciones causadas por este grupo son comunes en personas de todas las edades, sin embargo, el síndrome urémico hemolítico es común en niños menores de 5 años y adultos mayores de 60 años (Mueller and Tainter, 2023).
- *E. coli* enterotoxigénica (ETEC) produce la diarrea del viajero. También puede causar enfermedades diarreicas con deshidratación en infantes y niños en países con recursos limitados. Comúnmente se encuentra en el agua y alimentos de las áreas que no presentan un saneamiento adecuado. Causa diarrea sin fiebre. Se adhiere al intestino a través de las fimbrias y produce toxinas. Su dosis infecciosa en personas sanas es alrededor de 1×10^8 organismos (Kotloff et al, 2013, Pokharelm, Dhakal, Dozoism 2023).
- *E. coli* enteroagregativa (EAEC) causa una diarrea crónica y aguda. Se une a las células del intestino formando agrupamientos y produce una toxina enteroagregativa.
- *E. coli* adherente-difusa (DAEC), asociada a una diarrea acuosa en niños pequeños.
- *E. coli* enteroinvasiva (EIEC) causa disentería y diarrea acuosa con fiebre. Invade y destruye las células del colon. La producción de diarrea por este microorganismo no es muy común debido a que se requiere de un inóculo relativamente alto. La enfermedad se contrae a través de carnes poco cocidas o vegetales contaminados.
- *E. coli* adherente-invasiva (AIEC), asociada a la patogénesis de la enfermedad inflamatoria del intestino.
- *E. coli* uropatogénica (UPEC) causa infecciones del tracto urinario.
- *E. coli* meningitis neonatal (NMEC) principal causa de meningitis en neonatos.

- *E. coli* asociada a septicemia (SEPEC) causa bacteriemia y sepsis.
- *E. coli* patógena aviar (APEC) causa infecciones respiratorias severas y sistémicas en aves de corral (Pokharelm, Dhakal, Dozoism 2023).

La Figura 2.2.4, muestra la diversidad de grupos de *E. coli*, particularmente las del tipo patógeno. Dentro del grupo de las ExPEC se puede resaltar las UPEC, NMEC, SEPEC y APEC, las cuales presentan diversos factores de virulencia, entre los cuales se puede resaltar las adhesinas, toxinas, sideróforos, lipopolisacáridos, cápsulas de polisacáridos e invasinas que están usualmente codificados en islas de patogenidad (PAIs, por su siglas en inglés), plásmidos y otros elementos genéticos móviles (Sarowska *et. al.*, 2019). Algunos genes de virulencia asociados a las adhesinas, toxinas y sideróforos se presentan en la Tabla 2.2.1.

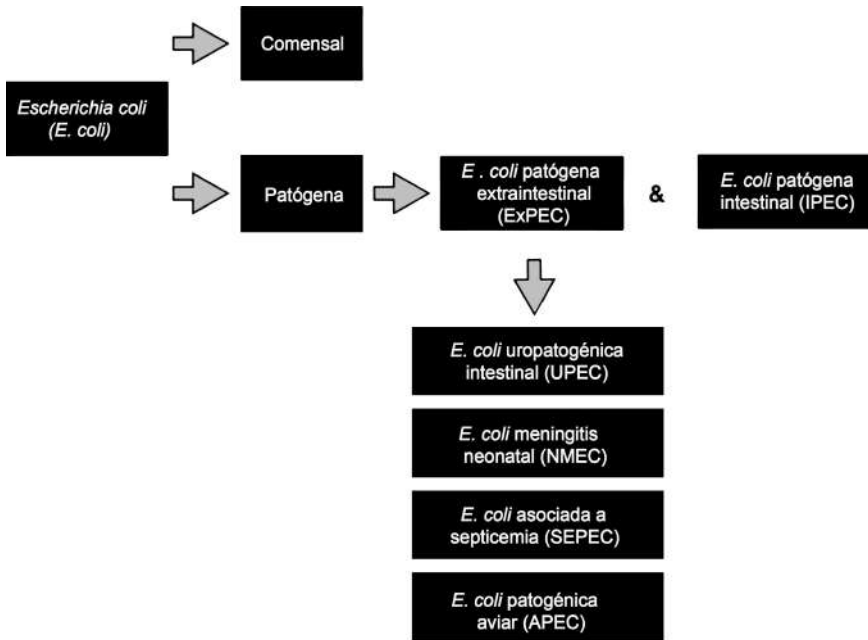


Figura 2.2.4. Diversidad de cepas de *E. coli* patógena (Adaptado de Sarowska *et. Al.*, 2019).

Aun cuando *E. coli* es un habitante comensal en vertebrados, es un patógeno oportunista que causa infecciones intra y extraintestinales, causando alrededor de 265.000 casos y cerca de 100 muertes cada año en los Estados Unidos en

donde las infecciones están asociadas a cepas de *E. coli* productoras de la shiga-toxin, siendo cerca del 40% de estas infecciones están asociadas a cepas de *E. coli* O157:H7 (Jnani and Ray, 2024).

Muchas de las características de patogenicidad de *E. coli*, quien normalmente es un organismo comensal, son adquiridas a través de elementos genéticos móviles que adquieren y codifican para los factores de virulencia, pudiendo llegar a causar infecciones del tracto urinario (ITUs), meningitis en neonatos e infecciones del tracto gastrointestinal o gastroenteritis (Jnani and Ray, 2024).

Tabla 2.2.1.

Descripción	Genes de virulencia	Función	ExPEC patotipo
Adhesinas			
Fimbria tipo 1	<i>fim</i>	Factor de colonización en infecciones extraintestinales, formación de biopelículas	UPEC, NMEC, SEPEC, APEC
Adhesina afimbrial	<i>afa</i>	La adhesina no asociada a fimbria se une al receptor DAF en la superficie celular del epitelio, capacidad de hemaglutinación	UPEC
Fimbria Dr	<i>dra</i>	Se une al receptor DAF en la superficie del epitelio y media la internalización de la bacteria en las células huésped	UPEC
Fimbria P	<i>pap</i>	Estimula la producción de citoquinas por los linfocitos T, factor de colonización en las infecciones extraintestinales	UPEC, SEPEC, APEC
Fimbria S	<i>sfa</i>	Adhesión a las células epiteliales del intestino, riñón y células del tracto urinario bajo; facilita la penetración de la bacteria en los tejidos	UPEC, NMEC
Fimbria F1C	<i>foc</i>	Adhesión a las células epiteliales renales y células endoteliales del hígado y la vejiga	UPEC
Iha	<i>iha</i>	Homólogo del gen regulado por hierro para adhesión	NMEC
Mat	<i>mat</i>	Fimbria asociada a la meningitis y regulación de la temperatura	NMEC
Gen de la fibra Curli	<i>csg, crl</i>	Permite la formación de biopelículas y promueve la patogenicidad	UPEC, SEPEC, APEC
Antígeno 43	<i>Agn43(flu)</i>	Proteína de la familia de autotransportadores, adhesión y desarrollo de biopelículas	UPEC, NMEC
Invasinas			
Ibe ABC	<i>ibeA,B,C</i>	Invasión celular dentro de los tejidos del huésped	NMEC, SEPEC, APEC

Toma de hierro			
Aerobactina	<i>iuc, aer</i>	Sideróforo, adquisición de Fe+2/+3 en el sistema del huésped	UPEC, APEC
Proteína represible del hierro	<i>irp</i>	Síntesis de yersiniabactina	NMEC
Salmoquelina	<i>ironN</i>	Receptor de sideróforo, uso de iones Fe obtenidos del cuerpo del hospedador	UPEC, NMEC
ChuA, Hma	<i>chu, hma</i>	Permite el uso de Fe desde la hemoglobina del huésped	UPEC
SitABC	<i>sitA,B,C</i>	Transporte de Fe, Mn	UPEC, NMEC
Resistencia Protectinas/suero			
Proteínas de transferencia	<i>traT</i>	Inhibición de la vía clásica de la actividad del complemento	NMEC, SEPEC, APEC
Antígenos capsulares	<i>KpsMI, neuA, KpsMII</i>	Factor de protección en contra de la fagocitosis y el factor de diseminación ("spreading factor")	NMEC, SEPEC
Proteína de la membrana externa	<i>omp</i>	Permite la sobrevivencia extracelular, evasión de las defensas del huésped	UPEC, NMEC
Sobrevivencia aumentada en suero	<i>iss</i>	Factor de protección en contra de la fagocitosis	NMEC, SEPEC, APEC
ColV, CvaC	<i>colV, cvaC</i>	Factor que facilita la colonización	NMEC, SEPEC, APEC
Toxinas			
Autotransportador serina proteasa	<i>pic</i>	Degrada mucina, facilita la colonización del epitelio, daños en la membrana celular	UPEC
Autotransportador secretor de toxina	<i>sat</i>	Toxina proteolítica, efecto citotóxico - influye en la vacuolización de la célula	UPEC
Autotransportador vacuolizante toxina	<i>vnt</i>	Toxina proteolítica, induce la vacuolización celular en el huésped	UPEC, APEC
Hemolisina A	<i>hlyA</i>	Crea poros en la membrana del huésped (lisis celular)	UPEC
Factor necrotizante citotóxico	<i>cnf</i>	Actúa en la necrosis celular	UPEC, SEPEC
Toxina distendida citotelal	<i>cdt</i>	Factor de distensión citotelal	SEPEC
<i>Genes de virulencia de ExPEC que codifican para las adhesinas, toxinas y sideróforos</i>			

Nota: Adaptado de (Sarowska et. al., 2019).

Entre las rutas de diseminación y transmisión de los diferentes patotipos de *E. coli* a los humanos se puede mencionar los alimentos, animales, el ambiente incluyendo el agua de consumo y recreacional, así como el contacto directo entre los humanos (Figura 2.2.5).

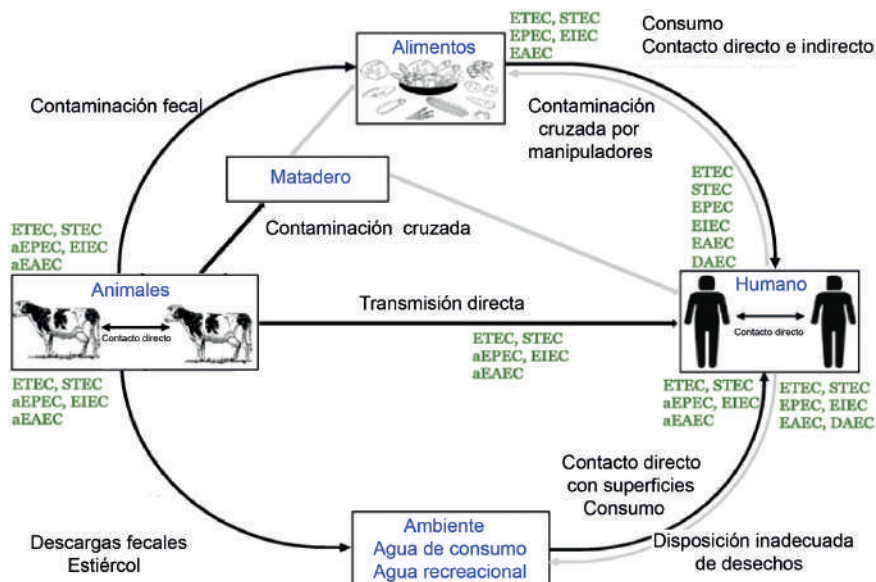


Figura 2.2.5. Rutas de diseminación y transmisión de patotipos de *Escherichia coli* patógena. Las flechas sólidas representan la transmisión directa mientras que las grises la indirecta. ETEC: *E. coli* enterotoxigénica, STEC: *E. coli* productora de la toxina Shiga, EPEC: *E. coli* enteropatógena, EAEC; *E. coli* enteroagregativa, EIEC: *E. coli* enteroinvasiva, DAEC: *E. coli* adherente difusa. Adaptado de (Lawal, Perreira, & Goodridge, 2022).

En el caso de EHEC, particularmente de EHEC O157:H7, se ha demostrado que la ruta de transmisión es desde reservorios ambientales hasta el humano ya que es capaz de sobrevivir fuera del huésped. El tracto intestinal de ganado domesticado sirve como reservorio primario de EHEC en Estados Unidos, pudiendo contaminar la carne durante el proceso de sacrificio del animal. Igualmente se ha demostrado que es capaz de sobrevivir en el estiércol por meses, pudiendo llegar a transmitirse en el contacto con el mismo o cuando es utilizado como fertilizante al contaminar los productos en los cuales es aplicado. De igual manera, el agua contaminada con EHEC es un vehículo de transmisión de este grupo bacteriano ya que existe evidencia de que la misma

puede invadir el tejido de las plantas que entran en contacto con estas aguas. (Hufnagel, 2015).

E. coli patógena también ha sido asociada a infecciones del tracto urinario, causadas por las *E. coli* patogénicas extraintestinales (ExPEC, por sus siglas en inglés). Este tipo de infecciones es una de las infecciones bacterianas más comunes con costos por encima de 3 billones de dólares en los hospitales de Estados Unidos. En el caso de las UPEC extraintestinales se reconoce que algunas son transmitidas por la vía fecal-oral. También se ha evidenciado que la fuente primaria de las UPEC en la uretra es proveniente del propio tracto intestinal del paciente. El microorganismo asciende por el tracto urinario hasta la vejiga en donde invade las células epiteliales por un mecanismo dependiente del poli-tipo 1, formando comunidades bacterianas intracelulares agregadas llamadas IBC, las cuales son resistentes a los antibióticos y pueden evadir la respuesta inmune del hospedador, lo cual permite la diseminación de la bacteria. De igual manera, otra ruta importante en los productos alimenticios, encontrándose brotes asociados a clones de UPEC, por lo cual su supervivencia fuera del intestino es un aspecto importante en su transmisión (Hufnagel, 2015).

La resistencia a los antimicrobianos es otro factor importante que debe ser considerado en la patogenicidad de *E. coli*. La resistencia múltiple a antibióticos en *E. coli* se ha ido incrementando tanto en humanos como en animales a nivel mundial. En las últimas décadas esta especie ha mostrado una gran capacidad de obtener genes de resistencia por transferencia horizontal (Jnani and Ray, 2024). La alta multiresistencia en *E. coli* así como su asociación con enfermedades intrahospitalarias y comunitarias han llevado a que la Organización Mundial de la Salud declare esta especie como un patógeno de control (Peñaloza y Aspiazú, 2021). En América Latina, se reporta la producción de BLEE destacando las de tipo cefotamixas, CTX-M, específicamente CTX-M-15. De igual manera, el gen *aac(6') Ib-cr*, seguido del gen *qnrB*, ambos de localización plasmídica. En Ecuador se han reportado las CTX-M-1 y CTX-M-15 y *qnrB* (Peñaloza y Aspiazú, 2021).

2.2.3. Diagnóstico

De manera general, no se requiere evaluación rutinaria de laboratorio en pacientes que presentan una enfermedad diarreica y tienen buena apariencia ya que la enfermedad es regularmente autolimitada. En pacientes con infección por EHEC se le solicita una transfusión sanguínea completa y algunos otros análisis básicos. La mayoría de los pacientes con colitis asociada a *E. coli*

O157:H7 presentan una leucocitosis por encima de 10.000/ μ L (Ameer, Wasey, and Salen, 2023; Mueller and Tainter, 2023).

El cultivo de *E. coli* a través de muestras de heces, orina u otro tipo de muestra se realiza utilizando pruebas de laboratorio. Por la capacidad de fermentar la lactosa y producir indol, el microorganismo se cultiva regularmente en medios selectivos como el agar MacConkey, que contiene lactosa. Medios conteniendo sorbitol son utilizados para diferenciar EHEC del resto de las *E. coli*, ya que esta es capaz de fermentar sorbitol, sin embargo, recientemente se han identificado, a través de PCR, cepas EHEC que no son capaces de fermentar el sorbitol (Ameer, Wasey, and Salen, 2023; Mueller and Tainter, 2023).

Patógenos específicos pueden identificarse mediante ensayos de PCR. ETEC puede ser identificada a través de los genes LT y ST. EPEC a través de la detección del plásmido pEAF o el factor BFP que codifica. EAEC es identificado a través de la detección del regulador AggR. EHEC a través de la prueba de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT, por sus siglas en inglés) para la toxina Shiga 1 (Stx1) y la toxina Shiga 2 (Stx2). EIEC puede ser identificado por NAAT, muchas de ellas por la presencia del gen lacY, que codifica para la lactosa permeasa (Mueller and Tainter, 2023).

2.2.4. Estado del arte sobre la enfermedad y el agente etiológico en el Ecuador

La diseminación de *E. coli* causante de diarrea en la zona norte del Ecuador se ha visto asociada a una transmisión general debido a que las cepas nuevas son regularmente introducidas entre sitios en todo el país, de esta manera no hay un agrupamiento basado en la locación, patotipos o gradiente urbano-rural, indicando una alta tasa de transmisión a través del ambiente. Sin embargo, se ha observado que la tasa de migración de *E. coli* es mayor en la dirección de la población urbana a la rural (Rothstein et. Al., 2023).

En Ecuador la información relacionada con la resistencia a antimicrobianos en hospitales es recopilada a través del Sistema Nacional de Resistencia a los Antimicrobianos, la cual es posteriormente suministrada a la Red Latinoamericana de Vigilancia de Resistencia a los Antimicrobianos (ReLAVRA) (Solis et al., 2022). En la ciudad de Quito, Ecuador, para el año 2020 se reporta la presencia de *E. coli* en el 79.38% de las muestras de orina analizadas siendo el 18.4% productoras de BLEE (Solis et. Al., 2022). En esta misma ciudad, en pacientes con diabetes se reporta a *E. coli* como el de mayor incidencia en infecciones urinarias (Gordillo-Altamirano &

Barrera-Altamirano, 2018). Particularmente, en la población nativa amerindia Kichwa de Ecuador se ha reportado la presencia de *E. coli* en el 83,3% de las muestras, siendo la especie con mayor prevalencia y presentando elevados índices de resistencia a determinados grupos de antimicrobianos (Guaman *et. Al.*, 2017). De igual manera, en otras regiones como Azuay y Cuenca, *E. coli* ocupa un lugar importante en las infecciones urinarias en un 44,8% y 83,28% respectivamente. (Palacios Rojas *et. Al.*, 2018; Orellana *et. Al.*, 2022).

En líneas generales, en Ecuador, se ha reportado que el agente etiológico con mayor porcentaje de prevalencia es *E. coli*, con un alto índice de resistencia a ampicilina (Molina, Rodríguez & Alexis, 2023). En relación con el ambiente, *E. coli* ha sido reportada en muestras de agua, vegetales y frutas de diversas provincias del Ecuador en el 11% de las muestras analizadas (n=274), asociando el agua de riego a la presencia de esta especie e inclusive a la diseminación de la resistencia a los antimicrobianos (Montero *et. Al.*, 2021). Otro trabajo realizado por Vinueza *et. Al.* En 2021, demostró la presencia de *E. coli* en el agua de diversos ríos de Ecuador. Montiel *et. Al.*, 2023, demostró la presencia de esta especie en aguas subterráneas.

En alimentos listos para el consumo en Quito, Ecuador, *E. coli* ha sido aislada en el 59% de las muestras analizadas proponiéndolas como potenciales diseminadores de *E. coli* productoras de BLEE Zurita *et. Al.*, 2020. Particularmente en muestras de pollos en Ecuador, *E. coli* ha sido reportada en un 39%, siendo la más prevalente en comparación con *Salmonella*, y presentando un 90% de resistencia a antimicrobianos críticamente importantes. (Amacha *et al.*, 2023). *E. coli* también se ha demostrado ser prevalente en la unidad de cuidados intensivos en el norte de Quito con un porcentaje del 15.2% (Tusa-Torres *et al.*, 2021).

En un estudio retrospectivo 2010-2020 se demostró que la prevalencia de infecciones por bacterias en Ecuador, dentro del ámbito hospitalario (heridas quirúrgicas, vías urinarias y vías respiratorias), están principalmente relacionadas con bacterias Gramnegativas, encontrándose a *E. coli* como uno de los agentes de mayor relevancia clínica, y asociado al mismo tiempo con la producción de carbapenemasas y betalactamasas del tipo BLEE (Japón, 2021).

En conclusión, es evidente que la *E. coli* es una bacteria que presenta una amplia distribución y puede localizarse tanto intra como extraintestinalmente, con distintos patotipos relacionados con cada hábitat. Las características patogénicas de este organismo se atribuyen en gran medida a los elementos genéticos móviles, que le permiten inducir una variedad de infecciones, incluidas las infecciones del tracto urinario, la meningitis y los trastornos gastrointestinales. Además, los factores que contribuyen a la resistencia a

los antimicrobianos en las cepas de *E. coli* facilitan la diseminación de las variantes infecciosas. La dinámica de transmisión de este microorganismo está estrechamente relacionada con las fuentes de alimento, los animales, el agua y las interacciones directas entre humanos. Concretamente, en el contexto de Ecuador, se ha observado una prevalencia significativa de la transmisión ambiental de la *E. coli* que provoca enfermedades diarreicas, lo que pone de relieve un pronunciado gradiente de transmisión de la población urbana a la rural.

Bibliografía

- Abdel-Aziz, A., Elbestawy, A., El-Saadony, M., Swilam Hussein, E., Alhotan, R., Suliman, G., Tha, A., Ba-Awadh, H., El-Tarabily, K., Elgammal, M. (2021). Ways to minimize bacterial infections, with special reference to *Escherichia coli*, to cope with the first-week mortality in chicks: an updated overview. *Poultry Science* 100(1):101039. DOI:10.1016/j.psj.2021.101039
- Amacha, G., Celis, Y., Irazabal, J., Falconi, M., Villacis, K., Thekkur, P., Divya, N., Perez, F., & Verdonck, K. (2023). High levels of antimicrobial resistance in *Escherichia coli* and *Salmonella* from poultry in Ecuador. *Panamerican Journal of Public Health* 47. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2023.15>
- Atif Ameer, M., Wasey, A., & Salen, P. (2023) *Escherichia coli* (e Coli 0157 H7). NIH, StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing LLC.
- Basavaraju, M., & Gunashree, B. S. (2023). *Escherichia coli*: An Overview of Main Characteristics. IntechOpen. Doi: 10.5772/intechopen.105508
- Geurtsen, J., de Been, M., Weerdenburg, E., Zomer, A., McNally, A., & Poolman, J. (2022) Genomics and patjotypes of the many faces of *Escherichia coli*. *FEMS Microbiology Review*, 46 (6). Doi: 10.1093/femsre/fuac031
- Gordillo-Altamirano, F., & Barrera-Guarderas, F. (2018). Perfil de resistencia de uropatógenos en pacientes con diabetes en Quito, Ecuador, inquietante panorama. *Salud Publica de Mexico*, 60 (1), <https://doi.org/10.21149/8756>
- Guaman, W., Tamayo, V., Villacís, J., Reyes, J., Muñoz, O., Torres, J., Paz, W., Vallejo, M., Echeverria, M., Satan, C., Muñoz, J., & Grijalva, R. (2017). Resistencia bacteriana de *Escherichia coli* uropatogénica en población nativa amerindia Kichwa de Ecuador. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas*, 42(1). Doi: 10.29166/ciencias_medicas. V42i1.1517
- Hufnagel D. A., Depas W. H., & Chapman M. R., (2015). The Biology of the *Escherichia coli* Extracellular Matrix. *Microbiology Spectrum*, 3 (3). Doi: 10.1128/microbiolspec. MB-0014-2014
- Jnani D., & Ray S, (2024). *Escherichia coli*, Editor(s): Philip Wexler, Encyclopedia of Toxicology (Fourth Edition), Academic Press, 2024, Pages 357-367, ISBN 9780323854344, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-824315-2.00190-1>

- Japón, E. Tendencia actual de la resistencia a los antimicrobianos en bacilos gramnegativos. Ecuador periodo 2010-2020 (2021). Universidad Católica de Cuenca. URI <https://dspace.ucacue.edu.ec/handle/ucacue/10168>
- Kotloff, K., L., Nataro, J., P., Blackwelder, W., C., Nasrin, D., Farag, T., H., Panchalingam, S., Wu, Y., Sow, S., O., Sur, D., Breiman, R., F., Faruque, A., S., Zaidi, A., K., Saha, D., Alonso, P., L., ..., Levine M., M (2013). Burden and aetiology of diarrhoeal disease in infants and young children in developing countries (the Global Enteric Multicenter Study, GEMS): a prospective, case-control study. *Lancet*. 20, 382(9888):209-22. Doi: 10.1016/S0140-6736(13)60844-2
- Lawal, O., Perreira, V., & Goodridge, L. (2022). The Biology and the Evolutionary Dynamics of Diarrheagenic *Escherichia coli* Pathotypes. In *Escherichia Coli-Old and New Insights*. Ed. Marjanca Starciv Erjavec. DOI: 10.5772/intechopen.101567
- Molina, A., Rodríguez, S., & Alexis, J. (2023). Revisión sistemática sobre la prevalencia de bacterias uropatógenas y su resistencia a los antibacterianos en Ecuador (2012 – 2022)” Editor Universidad Católica de Cuenca. <https://dspace.ucacue.edu.ec/items/2f72f93f-bce1-424d-b17e-6f29870795a2>
- Montero, L., Irazabal, J., Cardenas, P., Gragam, J., & Trueba, G. (2021). Extended-Spectrum Beta-Lactamase Producing-*Escherichia coli* Isolated from Irrigation Waters and Produce in Ecuador. *Frontiers in Microbiology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.709418>
- Montiel, M., Villalba-Briones, R., Berruz, J., Castillo, T., Gonzalez-Narvaez, M., Ruiz-Barzola, O., Tiscama-Checa, N., Paredes-Sanchez, A., & Morales, F. (2023). Assessment of spatio-temporal variation in microbial quality of groundwater for irrigation and drinking water: A case study in Santa Lucia canton, Ecuador. *Groundwater for Sustainable Development*, 23. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352801X23001340>
- Mueller, M., & Tainter, C.R. (2023). *Escherichia coli* Infection. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564298/>
- Orellana, M., Silva, P., Iñiguez, D., Mora, M., & Toral, C. (2022). Prevalencia de uropatógenos bacterianos y su resistencia antimicrobiana en pacientes con infección al tracto urinario durante el año 2019 en la ciudad de Cuenca. *Ateneo*, 24 (1).

- Palacio Rojas, M., Mejía Fernández, E., Alcivar Banguera, E., Maldonado Reinozo, N., Medina Apolo, N., Bermeo Ortega, J., Aguilar Saquicilí, A., Calle Carrasco, M., Pacheco Borja, F., & Muñoz González, J. (2018). Caracterización clínico-demográfica y resistencia bacteriana de las infecciones del tracto urinario en el Hospital Básico de Paute, Azuay – Ecuador. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*, 37 (2).
- Peñaloza Piña, L. M., & Aspiazu Hinostroza, K. A. (2021). Mecanismos de resistencia de *Escherichia coli* en América Latina. *Revista Vive*, 4(11), 203–216. <https://doi.org/10.33996/revistavive.v4i11.88>
- Pokharel, P., Dhakal, S., & Dozois, C. (2023). The Diversity of *Escherichia coli* Pathotypes and Vaccination Strategies against This Versatile Bacterial Pathogen” *Microorganisms* 11, (2): 344. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11020344>
- Regua, A., H., Bravo, V., L., Leal, M., C., & Lobo Leite M., E. (1990). Epidemiological survey of the enteropathogenic *Escherichia coli* isolated from children with diarrhoea. *Journal of Tropical Pediatrics*. 36(4):176-9.
- Rothstein, A., Jesser, K., Feistel, D., Konstantinidis, K., Trueba, G., & Levy, K (2023). Population genomics of diarrheagenic *Escherichia coli* uncovers high connectivity between urban and rural communities in Ecuador. *Infection, Genetics and Evolution*, 113, <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2023.105476>
- Sarowska, J., Futoma-Koloch, B., Jama-Kmiecik, A., Frej-Madrzak, M., Ksiazczyk, M., Bugla-Plokonska, G., Choroszy, I. (2019). Virulence factors, prevalence and potential transmission of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* isolated from different sources: recent reports. *Gut Pathogens*, 11, 10. <https://doi.org/10.1186/s13099-019-0290-0>
- Solis, M., Romo, S., Granja, M., Sarasti, J., Paz y Miño, A., Zurita, J (2022). Infección comunitaria del tracto urinario por *Escherichia coli* en la era de resistencia antibiótica en Ecuador. *Metro Ciencia*, 30. <https://doi.org/10.47464/MetroCiencia/vol30/1/2022/37-48>
- Tenaillon, O., Skurnik, D., Picard, B., & Denamur E. (2010). The population genetics of commensal *Escherichia coli*. *Nature Reviews Microbiology* 8, (3):207-17. Doi: 10.1038/nrmicro2298. PMID: 20157339.
- Tusa-Torres, D., Gualpa-Jacome, G., & Echeverria-Llumipanta, I. (2021). Indicadores de resistencia antimicrobiana en la unidad de cuidados intensivos en un hospital de Quito, Ecuador. *Inspilip*, 5(2). <https://doi.org/10.31790/inspilip.v5i2.43>

- Vinueza, D., Ochoa-Herrera, V., Maurice, L., Tamayo, E., Mejia, L., Tejera, E., & Machado, A (2021). Determining the microbial and chemical contamination in Ecuador's main rivers. *Scientific Report* 11, (17640).
- Yu D , Graham B, and Norman F. N, (2021). A review of the taxonomy, genetics, and biology of the genus *Escherichia* and the type species. *Canadian Journal of Microbiology*, 67 (8).<https://doi.org/10.1139/cjm-2020-0508>
- Zurita, J., Yáñez, F., Sevillano, G., Ortega-Paredes, D., Paz y Miño, A. (2020) Ready-to-eat street food: a potential source for dissemination of multidrug-resistant *Escherichia coli* epidemic clones in Quito, Ecuador, *Letters in Applied Microbiology*, 70 (3), 203–209, <https://doi.org/10.1111/lam.13263>

2.3. *Mycobacterium tuberculosis*: Biología, epidemiología y perspectivas en el Ecuador

Gabriel Morey León Ph. D¹, Derly Madeleiny Andrade Molina², Juan Diego Ávila Paredes¹

¹Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Espíritu Santo, Samborondón, Ecuador.

²Universidad ECOTEC, Km 13.5 Samborondón, Samborondón, Ecuador.

2.3.1. Biología

Las micobacterias son bacilos aerobios, inmóviles, las cuales presentan características ácido-alcohol resistente debido al alto contenido de ácido micólico en su pared celular (Nataraj et al., 2015; PaweŁczyk & Kremer, 2014). Las especies dentro del género *Mycobacterium*, incluye un número creciente de integrantes, distinguidos clásicamente en base a sus características fenotípicas, tales como, la capacidad de metabolizar diferentes componentes bioquímicos, velocidad de crecimiento, presencia de pigmentos, entre otras (Dhar, McKinney, & Manina, 2016; Yusoof et al., 2022); identificándose que son las cepas de crecimiento lento las principales causantes de enfermedades en humanos y animales de preocupación global (Baker, Johnson, & Abramovitch, 2014; Beste et al., 2009; Moopanar, Nyide, Senzani, & Mvubu, 2023).

La tuberculosis es causada por un grupo altamente relacionado de micobacterias denominadas Complejo *Mycobacterium tuberculosis* (MTBC), conformado por especies tales como: *M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. canettii*, *M. microti*, *M. caprae*, *M. bovis*, y *M. pinnipedii* (Hershberg et al., 2008). Estas especies están distribuidas en 9 linajes los cuales se cree han co-evolucionado con su huésped (Tabla 2.3.1).

Tabla 2.3.1.*Distribución de los linajes de Mycobacterium tuberculosis*

Clados	Linajes	Ubicación geográfica de cepas
Linajes modernos - Clado I	Linaje 2	Este de Asia
	Linaje 3	India y África del Este (EAI, por sus siglas en inglés)
	Linaje 4	Europa, América, y África
	Linaje 5	África del Oeste 1
	Linaje 6	África del Oeste 2
	Linaje 1	Filipinas y Borde del Océano Índico
Linajes ancestrales - Clado II	Linaje 7	Etiopía
	Linaje 8	Central África
	Linaje 9	África del Este

Nota: Información obtenida de Blouin et al., 2012; Firdessa et al., s. f.; Menardo et al., 2021; Sanoussi, Affolabi, Rigouts, Anagonou, & de Jong, 2017

Los integrantes del linaje 2 especialmente el sublinaje Beijing son los de mayor preocupación epidemiológica debido que están caracterizados por presentar hiper virulencia, alta transmisibilidad y por estar asociados con resistencia a medicamentos, consecuente con la alta tasa de mutación (Brites & Gagneux, 2015; Merker et al., 2015; Senghore et al., 2020; Shuaib et al., 2022).

2.3.1.1. Características del genoma de *M. tuberculosis*

Desde su descifrado por secuenciamiento, el genoma de *M. tuberculosis* H37Rv (NC_000962.3), ha proporcionado información sobre la fisiología, mecanismos de infección, patogénesis, virulencia y persistencia (Cole et al., 1998). Este genoma consta de 4.41 Mb la cual se encuentra conformada por 4173 genes (3924 proteínas) incluyendo 30 pseudogenes, 45 tRNA, 30 ncRNA y 2 miscRNA, con un contenido de GC de 65.6% en casi todo el genoma, excepto en las regiones PGRS las cuales contienen un mayor porcentaje de GC. El genoma de *M. tuberculosis* consta de una gran cantidad de regiones repetitivas, las más estudiadas son las secuencias de inserción (IS6110 e IS1081) (Alonso, Samper, Martín, & Ota, 2013; Coros, DeConno, & Derbyshire, 2008; Nghiem, Nguyen, Nguyen, Vo, & Nong, 2015; van Soolingen, Hermans, de Haas, & van Embden, 1992), y las secuencias de repeticiones polimórficas en tándem (MPTR), las cuales están asociadas con variaciones antigénicas (Ates et al., 2018). Estas MPTR en *M. tuberculosis* están presentes dentro de ciertos locus genéticos, tales como Unidades repetitivas interespecíficas micobacteriales (MIRU, por sus siglas en inglés) o repeticiones en tándem de número variable

(VNTR, por sus siglas en inglés) los cuales han sido ampliamente utilizados para estudios de epidemiología molecular de TB (Cerezo et al., 2012; Rizvi et al., 2020).

2.3.1.2. Proteínas de *M. tuberculosis*

Dada la complejidad del entorno en el que se desarrolla esta bacteria, diversas proteínas son sintetizadas para involucrarse en procesos de regulación y transducción de señales. Se han identificado trece factores sigma y más de 100 proteínas reguladoras. Dentro de las regiones codificantes, *M. tuberculosis* presenta una considerable cantidad de proteínas responsables de su metabolismo, adaptabilidad, resistencia y virulencia. Además, once Serina/treonina proteína quinasa de tipo eucariota (STPK), han sido caracterizadas, y se cree juegan un papel importante en la transducción de señales, y puede dirigir importantes procesos celulares como ingresar a un estado de dormancia o a división celular (Av-Gay & Everett, 2000; Malhotra, Okon, & Clark-Curtiss, 2012; PRISIC & HUSSON, 2014; Sukumar, Krishnan, & Khan, 2020). En lo que respecta a las proteínas asociadas con el metabolismo de lípidos, *M. tuberculosis* se destaca como uno de los pocos microorganismos capaces de generar una amplia gama de compuestos lipídicos, que van desde ácidos grasos simples hasta isoprenoides y moléculas complejas como los ácidos micólicos, entre otros. Esto implica la participación de más de 250 enzimas en estas vías metabólicas (Gago, Diacovich, & Gramajo, 2018; Moopanar et al., 2023; Quadri, 2014).

Por último, existen proteínas que están asociadas a la virulencia de las micobacterias, las cuales están involucradas en la interacción de las especies de MTBC con los macrófagos del huésped. Un grupo de estos factores de virulencia está relacionado al proceso de adaptabilidad a condiciones limitadas de nutrientes e iones, así como en la modificación del metabolismo de carbono dentro de las células del huésped. Otro grupo es responsable de la respuesta frente al ataque microbiciida de las células del huésped. Un último grupo está vinculado con las familias PE y PPE que son responsables de la modulación de la respuesta inmune del huésped, especialmente los factores relacionados con la inhibición de la respuesta inflamatoria y la apoptosis. Entre los factores más estudiados se encuentran ESAT-6, CFP-10, Mce, ESX, PepX, Mpt64, Mpt32, PhoP, entre otras (Asensio et al., 2006; Beceiro, Tomás, & Bou, 2013; Forrellad et al., 2013; Ly & Liu, 2020; Pérez et al., 2022).

2.3.2. Epidemiología y Clínica

2.3.2.1. Epidemiología

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, la tuberculosis se mantiene como una de las principales enfermedades infecciosas con mayor mortalidad en el mundo. Es la decimotercera causa de muerte y la enfermedad infecciosa más mortífera sólo por detrás de la COVID-19, incluso por delante del VIH y el SIDA, lo cual promueve mayores esfuerzos para lograr cumplir los objetivos planteados por la OMS para su eliminación al 2030.

En el 2022, se reportaron alrededor de 10.6 millones de personas infectadas de tuberculosis repartidos de la siguiente manera: 5.8 millones de hombres (55%), 3,5 millones de mujeres (33%) y 1,3 millones de niños entre 0 a 14 años (12%). De la totalidad de casos, 1.3 millones fallecieron; entre estos, 167.000 con coinfección con VIH. Durante el 2022, se dio la mayor recuperación en el diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis, después del fuerte impacto que la pandemia de la COVID-19 produjo, alcanzando los 7.5 millones de pacientes diagnosticados. La brecha mundial calculada entre los casos estimados versus los reportados se establece en 3.1 millones de casos en 2022.

Sólo en las Américas, se estimó un total de 325.000 casos de tuberculosis, de los cuales fueron notificados 240.500 (74). Se estimaron un número de muertes de 35.000, de las cuales 10.150 (29%) se relacionaron con una coinfección VIH. Se diagnosticaron 5.136 casos de tuberculosis resistentes, de los cuales, el 74% reciben tratamiento, y el 72% resulta en tratamiento exitoso.

2.3.2.2. Clínica

El bacilo de la tuberculosis tiene la capacidad de afectar a cualquier órgano o sistema, sus manifestaciones clínicas son proteiformes, es decir que pueden ser muy variadas. Dentro de los signos clínicos de la enfermedad tuberculosa pueden manifestarse fatiga, debilidad, pérdida de peso, fiebre y sudoración nocturna. La afección pulmonar originalmente produce tos crónica y hemoptisis, que se presentan generalmente en lesiones crónicas. En el caso de meningitis o afección de las vías urinarias suele surgir sin necesidad de que se manifiesten otros signos de tuberculosis. La diseminación por la circulación sanguínea da lugar a la tuberculosis miliar, con lesiones en muchos órganos lo cual eleva la cifra de mortalidad. La tuberculosis suele dividirse en pulmonar, extrapulmonar o ambas (Jameson et al., 2018; Riedel et al., 2019).

2.3.2.3. Tuberculosis pulmonar

La tuberculosis pulmonar se clasifica en:

- *Primaria*: Los casos no son reconocidos clínicamente, exceptuando por la conversión de la prueba de tuberculina. Puede ser asintomática o presentar manifestaciones clínicas como fiebre, disnea, tos sin expectoración, eritema nudoso y crepitantes y sibilancias focales. Las áreas pulmonares afectadas están entre la zona media e inferior de los pulmonares, esto debido a que la mayor parte de aire se distribuye en dichas zonas. Posterior a la infección inicial (foco de Ghon), se puede presentar una lesión periférica que implica adenopatías hiliares o paratraqueales transitorias que pueden pasar inadvertidas en la radiografía de tórax (Goldman, Ausiello, & Schafer, 2016). Durante el periodo de latencia clínica, se puede presentar una pequeña cicatriz parenquimatosa calcificada en los campos medio pulmonares (complejo de Ghon), en ocasiones asociada a hallazgos similares en los ganglios de drenaje hiliares o complejo de Ranke. Usualmente, remiten sin tratamiento, debido al desarrollo de respuesta inmunitaria adaptativa.
- *Primaria progresiva*: Se desarrolla debido a la falta de una respuesta inmunitaria adaptativa, usualmente en niños pequeños, ancianos y pacientes inmunodeprimidos. Se manifiesta en forma de meningitis ya sea por tuberculosis, tuberculosis miliar o tuberculosis diseminada. La mayoría de los casos de tuberculosis corresponden a este tipo en áreas de alta prevalencia.
- *Tuberculosis de reactivación (postprimaria)*: Evoluciona de una infección primaria posterior al primer y segundo año de infección. Se considera como secundaria a la reactivación de bacilos que permanecían inactivos en las lesiones fibróticas de la tuberculosis primaria. Afecta en su mayoría a los lóbulos superiores del pulmón y es cavitaria, distanciada del foco infeccioso primario. La preferencia por los lóbulos superiores puede ser por la mayor presión parcial de oxígeno en estas áreas, o el drenaje linfático deficiente en esas zonas pulmonares (Golpe Gómez, Lado Lado, Ortiz de Barrón, & Ferreiro Regueiro, 2002). La lesión primaria aumenta pronto de tamaño, presenta necrosis en su parte central y forma cavitación (Puchades Román, Alegre Romero, Roch Pendería, Alonso Muñoz, & Esteban Hernández, 2006). La presentación clínica es muy variable, desde casi asintomática o con síntomas generales como fatiga, pérdida de apetito, ligera fiebre y pérdida de peso hasta manifestaciones más graves con fiebre elevada, tos persistente, expectoración, sudación nocturna intensa y deterioro físico

considerables. La tuberculosis primaria progresiva y la postprimaria o de reactivación son indistinguibles clínicamente.

- *Tuberculosis por reinfección*: No puede diferenciarse clínicamente de otras formas y es un importante mecanismo patógeno en entornos de elevada transmisión. Detalles como un cambio documentado en la huella, secuencia o presencia de ADN en el marco de un brote, incluso entre los mismos pacientes hospitalizados en unidades de tuberculosis, puede ser la única evidencia que permita el diagnóstico de re-infección. En contextos de alta carga de tuberculosis, los individuos tratados previamente con éxito para la tuberculosis tienen un riesgo de hasta 5 veces mayor que aquellos que no tienen antecedentes de la enfermedad, reflejando así la elevada frecuencia de casos de reinfección, que componen una proporción elevada de los casos activos de tuberculosis (Zuluaga G, 2015).

2.3.2.4. Tuberculosis extrapulmonar

Alrededor del 20% de los casos de tuberculosis en poblaciones no infectadas con VIH son de tipo extrapulmonar, es decir fuera del pulmón, siendo la más frecuente en los ganglios linfáticos (Donoso, González, & Muñoz, 2023; Rachid, 2021), seguido de la pleura (Toalombo, Mogrovejo, & Buenaño, 2022), aparato genitourinario (González, Sánchez, Navas, & Valbuena, 2023), gastrointestinal (Choi & Coyle, 2016), huesos y articulaciones (Fernández Pozuelo, Sánchez García-Ortega, Sánchez Rivas, & Abejón Ortega, 2013; Webb & Chavarria, 2022), meninges (Donovan, Thwaites, & Huynh, 2020), peritoneo y pericardio (Chang, 2017). No obstante, todos los órganos y aparatos pueden ser afectados. En zonas donde la tuberculosis es endémica, este tipo de tuberculosis extrapulmonar se presenta a menudo junto con la tuberculosis pulmonar, y es frecuente en niños y adultos jóvenes, lo que representa una infección primaria progresiva. Al contrario, en áreas con baja prevalencia de tuberculosis, es más frecuente encontrar casos aislados de tuberculosis extrapulmonar, principalmente en personas de edad avanzada, lo que representa una reactivación de la enfermedad. La presencia de VIH está relacionada con una mayor incidencia de tuberculosis extrapulmonar, incluyendo las formas más graves de tuberculosis diseminada y meningitis tuberculosa.

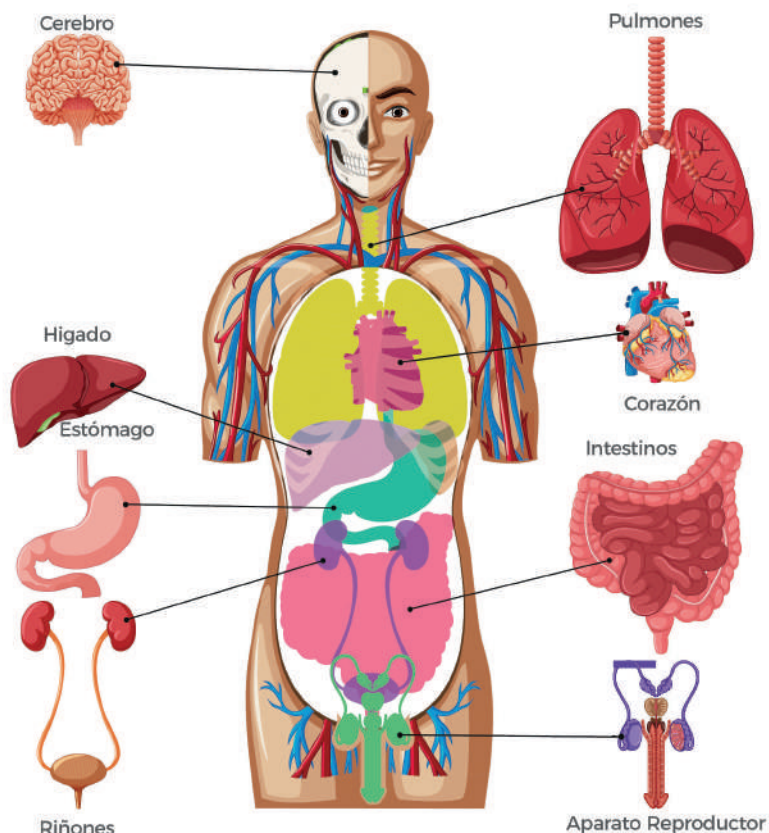


Figura 2.3.1. Órganos que pueden ser afectados por tuberculosis. Extraído de Colectivos, 2018.

2.3.3. Diagnóstico

El diagnóstico y diferenciación oportuna, junto con una efectiva caracterización de la resistencia a los medicamentos antituberculosos, especialmente a isoniacida y rifampicina, en el complejo *M. tuberculosis*, son fundamentales para el control de esta enfermedad. Estos pasos permiten una intervención epidemiológica y terapéutica temprana, lo que resulta crucial en la gestión exitosa de la tuberculosis (Gill, Dolan, Piggott, & McLaughlin, 2022). El diagnóstico de la tuberculosis presenta un panorama extenso y complejo, que se basa en las manifestaciones variadas de esta enfermedad, ya sea en su forma latente o activa, además de las diversas localizaciones de las cuales la muestra

es tomada (pulmonar o extrapulmonar). Es importante recordar también la posibilidad de presentar infecciones por micobacterias no tuberculosas (NTM). Aunque la detección de estas micobacterias no es común, pueden afectar a ciertos pacientes, especialmente a aquellos inmunosuprimidos. (Furin, Cox, & Pai, 2019; Jaramillo-Grajales et al., 2015).

Las pruebas diagnósticas de tuberculosis presentan variaciones significativas en términos de especificidad, sensibilidad, costos y tiempo de entrega de resultados. Lamentablemente, hasta la fecha, no se ha desarrollado un método de diagnóstico que sea simultáneamente rápido y altamente preciso para esta enfermedad infecciosa, lo que supone un desafío para el tratamiento oportuno. Aunque se han logrado múltiples avances en el diagnóstico de la tuberculosis, no existe una prueba sencilla y confiable en el lugar de atención para diagnosticar definitivamente la enfermedad. Actualmente, la OMS respalda una variedad de pruebas de diagnóstico y de susceptibilidad a los medicamentos (Furin et al., 2019). Los métodos diagnóstico acorde a su naturaleza se clasifican en pruebas tradicionales y pruebas moleculares.

Los métodos tradicionales son pruebas relativamente rápidas que detectan la presencia de la bacteria basado en reacciones de hipersensibilidad, coloraciones clásicas, y/o pruebas radiométricas, entre estas se incluyen: la Prueba de Intradermoreacción a la Tuberculina (PPD), la cual consiste en una reacción de hipersensibilidad frente al contacto de un antígeno del complejo de bacilos tuberculosos. Se necesitan aproximadamente de seis a ocho semanas después de la exposición a las bacterias para que la prueba PPD sea positiva. La prueba PPD debe leerse entre 48 y 72 horas después de la administración. La elevada reactividad cruzada de la tuberculina puede generar controversia al momento de interpretar la positividad de este método diagnóstico en aquellas personas con antecedentes de vacunación con BCG (*Bacillus de Calmette y Guérin*) y también de personas que viven o cuya procedencia sea de áreas geográficas en donde la carga ambiental de micobacterias no tuberculosas son altas (Jaramillo-Grajales et al., 2015; Parul Pahal, Pollard Elizabeth, & Sharma Sandeep, 2023).

La baciloscopia (BK) es con creces el método más utilizado en el mundo para el diagnóstico de tuberculosis. Es sencilla y permite identificar rápidamente la presencia del bacilo a través de una observación y valoración microscópica de la muestra obtenida de la lesión. La muestra que se examina con mayor frecuencia es el esputo, esto relacionado al tipo de tuberculosis más común, tuberculosis pulmonar. Puesto que la tuberculosis puede afectar a cualquier órgano, es menos frecuente que se requiera valorar diversas muestras como orina, LCR, sangre, material purulento de cavidades abiertas, biopsias,

líquido ascítico o pleural. Todas estas muestras siempre deben procesarse adicionalmente por cultivo. Sin embargo, la baciloscopia de esputo no es específica para *Mycobacterium tuberculosis* debido a que todas las especies de micobacterias son BAAR (Figura 2.3.1) (bacilos ácido-alcohol resistentes) (Caminero Luna, 2016; Jaramillo-Grajales et al., 2015).

A pesar de que BK es una prueba bastante empleada, el cultivo de micobacterias es la prueba de gold standard para diagnosticar la infección por tuberculosis, esto gracias a su sencillez y bajo costo. El cultivo de la muestra se realiza en medios de cultivo específicos como el Löwenstein-Jensen. Cuando es positivo, se observa un crecimiento de colonias blanquecinas o crema, secas, opacas, de consistencia rugosa y de dimensiones variables en caso de ser un medio sólido, mientras que en un medio líquido muestra turbidez, esto seguido de una microscopía del cultivo para la confirmación morfológica. Por otra parte, la principal desventaja que presenta esta técnica se centra en el crecimiento lento de *Mycobacterium tuberculosis*, esto puede resultar perjudicial para pacientes activos sin tratamiento, ya que favorece la diseminación de la bacteria. En un cultivo líquido la bacteria tarda de 5 a 10 días, mientras que en un cultivo sólido puede tardar de 4 a 8 semanas. Además, los medios de cultivos son susceptibles a contaminación, lo cual retrasa el diagnóstico (Acharya et al., 2020; Jaramillo-Grajales et al., 2015).

Las radiografías de tórax son una herramienta de detección de tuberculosis y además de facilitar el diagnóstico por su alta sensibilidad, sin embargo, esta técnica no es tan específica y no hay ningún signo radiológico que sea patognomónico de tuberculosis. La radiografía permite diferenciar entre una tuberculosis primaria y secundaria. La enfermedad primaria tiende a caracterizarse por una lesión única en el lóbulo inferior o medio del pulmón derecho con agrandamiento de los ganglios linfáticos. Existen nuevos avances para el uso de la detección y el diagnóstico radiológicos de la tuberculosis, y el interés en esta área está en auge. Las radiografías digitales de tórax con detección de tuberculosis asistida por computadora se utilizan cada vez más en diversos entornos, incluidas cárceles, entre contactos domésticos y para personas que han trabajado en el sector minero (Acharya et al., 2020; Caminero Luna, 2016; Furin et al., 2019).

Los métodos radiológicos, así como de diagnóstico de laboratorio basado en la observación directa por microscopía de bacilos ácido-alcohol resistentes y los métodos clásicos de cultivo, se mantienen vigentes como métodos estandarizados para la detección de la tuberculosis. Además de esto, la detección de resistencia a fármacos a través de métodos fenotípicos plantea desafíos logísticos significativos para lograr una detección precisa y exhaustiva

del tipo de micobacteria que presenta el paciente (Espinoza, 2018). La prueba de susceptibilidad a drogas (DST, por sus siglas en inglés) en *M. tuberculosis* es generalmente desarrollado después de que una muestra clínica es cultivada, lo cual lo hace un método que toma bastante tiempo y se basa principalmente en medir la inhibición del crecimiento inducido por la droga, comparado con el crecimiento en un medio sin la droga evaluada (Kim, 2005; Siddiqi et al., 2020). En la actualidad la aplicación de métodos de cultivo rápido automatizado ha permitido al DST analizar diferentes niveles de concentraciones de fármacos a primera y segunda línea del tratamiento (Figura 2.3.2) (Gomathi & Kumar, 2014; Marney, Metzger, Hecht, & Valafar, 2018; Mokaddas, Ahmad, Eldeen, & Al-Mutairi, 2015), basado en las características fenotípicas de crecimiento.

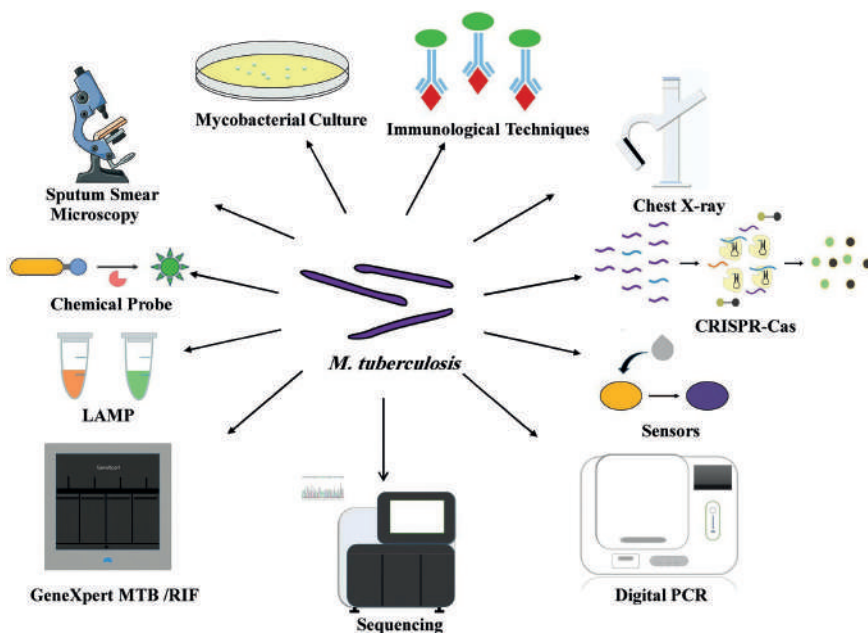


Figura 2.3.2. Métodos de diagnóstico de tuberculosis. Extraído de Dong, B et al., 2022.

Los métodos moleculares implementan estrategias basadas en la identificación de regiones específicas que aportan información relacionada con el tipo de micobacteria o el perfil de resistencia a fármacos que posee. Por un lado, estas estrategias permiten la tipificación genética de los aislados acorde a regiones de inserción, como la IS6110 (considerada su estándar de oro). Esta técnica se basa en la amplificación de las copias en número variable del elemento de

inserción 6110 y su detección mediante la digestión del producto, a través de su captura por sondas específicas de ADN, generando un perfil específico de cada aislado (Alonso et al., 2013; Coros et al., 2008; Nghiem et al., 2015). Otra estrategia es el Espoligotipificación (Spoligotyping) la cual se basa en la amplificación por PCR y análisis del polimorfismos en secuencias espaciadores presentes en regiones específicas del genoma de *M. tuberculosis* denominadas locus repetido directo (direct repeat o DR por su siglas en inglés). Esta corresponde a un región del cromosoma de *M. tuberculosis* que contiene de 10 a 50 copias de un espaciador de ADN que varía en tamaño y secuencia (entre 37 a 41 pb) (Cerezo et al., 2012). Finalmente, la técnica ampliamente utilizada para tipificación genética, considerada como el nuevo estándar de oro, es la amplificación de las regiones MIRU-VNTR (mycobacterial interspersed repetitive units-variable number tandem repeats). Las regiones MIRU consisten en secuencias repetitivas de 40 a 100 pb, y se han identificado 41 de ellas dentro del genoma de *M. tuberculosis*. Considerando se conoce la longitud de cada secuencia repetida, se puede discernir el número de copias acorde al tamaño del amplicón generado, lo cual permite la diferenciación de los aislados; el poder discriminatorio de la técnica se basa en la combinación de MIRU-VNTR que sea utilizado. Esta técnica de amplificación es muy útil para la tipificación y la caracterización de cepas de *M. tuberculosis*, permitiendo un mayor entendimiento de la epidemiología y la transmisión de la enfermedad.

Por otro lado, los métodos moleculares determinan la resistencia a drogas acorde a la composición genética en vez de la resistencia fenotípica. Estos métodos se han aplicado al entorno clínico por su versatilidad y rapidez, incluidas variantes de Xpert MTB/RIF y GenoType MTBDRplus (Iem et al., 2022; Rahman et al., 2022; Simienh, Tadesse, Kebede, Gashaw, & Abebe, 2022; Thosani et al., 2022) que determinan las principales variantes genéticas asociadas a resistencia a drogas de primera línea. Aunque estos métodos son rápidos y sencillos, por un lado *M. tuberculosis* evoluciona continuamente a través de la adquisición de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP), inserciones y deleciones (InDels) en su genoma, lo que afecta la capacidad de discriminar cepas. Por otro lado, estos métodos se basan en buscar cambios conocidos y no es capaz de identificar mutaciones de novo (Tantivitayakul et al., 2020). En este sentido, la secuenciación del genoma completo (WGS, por sus siglas en inglés) se ha convertido en una herramienta de diagnóstico molecular muy útil en la investigación de la tuberculosis. Es clínicamente relevante para predecir la resistencia a los medicamentos, tipificar los linajes de la bacteria, rastrear la transmisión y definir brotes en forma simultánea utilizando la información obtenida del aislado (Brown, 2021; Freschi et al., 2021; Lam et al., 2021; Torres Ortiz et al., 2021; Wang et al., 2022; Yang

et al., 2022). Además, el WGS tiene el potencial de determinar la resistencia a los medicamentos de manera más rápida que las pruebas de sensibilidad a medicamento (DST) tradicionales (Bogaerts et al., 2021) y no requiere una infraestructura de seguridad biológica (Coll et al., 2015; Shea et al., 2017) una vez obtenido el material genético de forma segura.

A pesar de la existencia de diferentes estrategias para el diagnóstico y la caracterización de los aislados de tuberculosis, existen desafíos que deben superarse en los diferentes países. Estos desafíos incluyen la necesidad de contar con una infraestructura mínima adecuada, capacitar y desarrollar las habilidades del personal sanitario y técnico, así como incorporar recursos y tecnología avanzada para una aplicación eficiente. Además, no se deben olvidar los procesos de estandarización necesarios que deben implementarse para generar resultados validados dentro de programas de vigilancia de esta enfermedad.

2.3.3.1. Tratamiento

La tuberculosis es una enfermedad prevenible y usualmente curable. El tratamiento de *M. tuberculosis*, generalmente implica una combinación de diferentes medicamentos que se toman durante un período específico. Durante décadas la OMS ha establecido recomendaciones sobre el tratamiento de la tuberculosis, este comprende un régimen de cuatro medicamentos conocidos como de “primera línea” durante 6 meses. Los medicamentos específicos utilizados, sus dosis y la duración del tratamiento pueden variar según factores como la edad del paciente, el estado general de salud, los resultados de las pruebas de susceptibilidad a los medicamentos y la presencia de cualquier otra afección médica.

Los medicamentos de primera línea comúnmente utilizados en el tratamiento de la tuberculosis incluyen (Figura 2.3.3):

- Isoniazida (INH): medicamento que inhibe el crecimiento de *M. tuberculosis* al interferir con la síntesis de ácidos micólicos, un componente crítico de la pared celular bacteriana.
- Rifampicina (RIF): la rifampicina inhibe la síntesis de ARN, lo que interrumpe la producción de proteínas esenciales.
- Pirazinamida (PZA): se plantea que la pirazinamida actúa alterando el pH intracelular de *M. tuberculosis*, lo que hace que el ambiente sea menos favorable para el crecimiento bacteriano.
- Etambutol (EMB): El etambutol bloquea la síntesis de arabinogalactano, un componente de la pared celular bacteriana, que impide el crecimiento bacteriano.

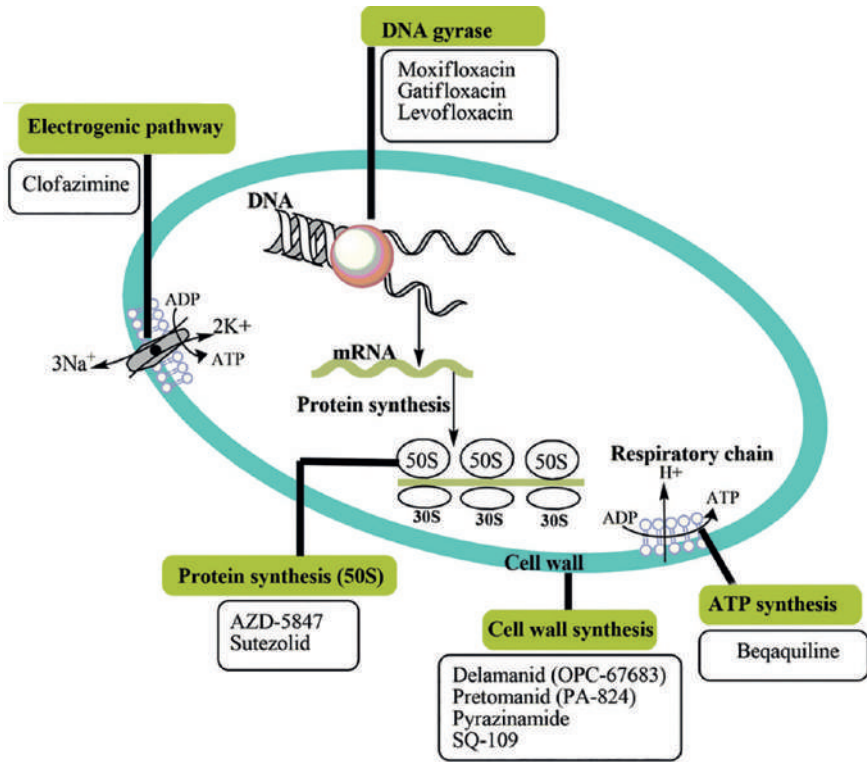


Figura 2.3.3. Sitios de acción de los medicamentos antituberculosos. Extraído de Lambert et al., 2019.

El esquema de tratamiento de la tuberculosis se divide en 2 dos grupos, de acuerdo a la susceptibilidad a los fármacos, es decir, un régimen de tratamiento estándar para la tuberculosis sensible a los medicamentos se conoce como “Tratamiento directamente observado, de ciclo corto” (DOTS, por sus siglas en inglés), y generalmente dura seis meses (Cavalcante et al., 2010), el cual asegura que el paciente reciba y tome todos los medicamentos adecuadamente y vigilando su respuesta al tratamiento y un régimen para una tuberculosis resistente.

En la fase inicial, durante el tratamiento estándar, el cual tiene una duración de dos meses, se administrarán los cuatro fármacos (INH, RIF, PZA y EMB). Luego, en la fase de continuación, que dura cuatro meses adicionales, se continúa con INH y RIF, mientras que PZA y EMB pueden suspenderse si se descubre que las bacterias son susceptibles a INH y RIF. El tratamiento de

la TB sensible según la recomendación de la OMS sigue recomendaciones acordes al tipo de pacientes (World Health Organization, 2022b), teniéndose los siguientes:

- En el caso de nuevos pacientes con tuberculosis pulmonar deben recibir un régimen que contenga 6 meses de rifampicina: 2HRZE/4HR, teniendo en cuenta que esta recomendación también se aplica para TB extrapulmonar, excepto TB del sistema nervioso central, huesos y articulaciones donde se sugiere una terapia más extensa.
- Pacientes de 12 años o más con TB pulmonar sensible a drogas puede recibir un régimen de 4 meses de isoniacida, rifapentina, moxifloxacina y pirazinamida (2HPMZ/2HPM), en niños entre 3 meses y 16 años con TB no severa, un régimen de 4 meses (2HRZE/2HR) debe ser usado.
- Es recomendable que pacientes tuberculosos VIH positivo (+), reciban al menos la misma duración del tratamiento contra la tuberculosis que los pacientes con tuberculosis VIH negativos.
- En pacientes con meningitis tuberculosa, se debe utilizar un tratamiento adyuvante inicial con corticosteroides con dexametasona o prednisolona, que se reducirá gradualmente durante seis a ocho semanas. En pacientes con pericarditis tuberculosa, se puede utilizar una terapia adyuvante inicial con corticosteroides.

Si el tratamiento de primera línea fracasa, la tuberculosis resistente requiere otros regímenes de tratamiento que utilizan medicamentos de “segunda línea”. Generalmente estos tratamientos son más potentes, pero requieren mayor duración y pueden tener más efectos secundarios entre estos constan Levofloxacina y/o Moxifloxacina (MFX) (Fluoroquinolona, FQ), Estreptomicina, Kanamicina (Km), Capreomicina y/o Amikacina (Amk), Bedaquilina, Etionamida, Cicloserina, Linezolidos, Clofazimina. Acorde a la actualización de las guías por la OMS (World Health Organization, 2022^a), existen nuevas recomendaciones del tratamiento a administrar para pacientes TB resistente, encontrándose:

- Se sugiere un esquema de tratamiento de 6 meses compuesto por bedaquilina, pretomanida, linezolidos (600 mg) y moxifloxacina (BpaLM) en lugar de los 9 meses o regímenes más prolongados (18 meses) en pacientes con TB-MDR/RR.
- Regímenes totalmente oral de 9 meses en vez de un régimen más largo (18 meses) en pacientes con TB-MDR/RR y en quienes la resistencia a las fluoroquinolonas ha sido excluida.

- Levofloxacin o moxifloxacin deben ser incluidos en el tratamiento de pacientes TB-MDR/RR, por regímenes más prolongados.
- La bedaquilina debe incluirse en regímenes más prolongados de TB-MDR para pacientes de 18 años o más.
- Linezolidos deben incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-MDR/RR con regímenes más prolongados.
- En pacientes isoniácida resistentes, pero rifampicina susceptible, se recomienda tratamiento con rifampicina, etambutol, pirazinamida y levofloxacin por 6 meses, no se recomienda la inclusión en el tratamiento de estreptomycin u otro agente inyectable.
- En pacientes TB-MDR/RR con tratamientos largos, se recomienda monitorear la respuesta al tratamiento mediante cultivo microbiológico de esputo, adicional a la microscopía del frotis de esputo, de forma mensual preferentemente.
- Se recomienda la terapia antirretroviral, lo antes posible (dentro de las primeras 8 semanas) después del inicio del tratamiento antituberculoso, para todos los pacientes con VIH y TB resistente que requieran medicamentos de segunda línea, independientemente del recuento de células CD4.

Es fundamental que los pacientes completen el tratamiento según lo prescrito, incluso si comienzan a sentirse mejor antes de completarlo, esto ayuda a prevenir el desarrollo de cepas resistentes a los medicamentos y asegura la erradicación completa de la bacteria del cuerpo.

2.3.4. Estado del arte sobre la tuberculosis en el Ecuador

La tuberculosis a nivel mundial según la OMS es una de las 10 principales causas de mortalidad, siendo el principal agente infeccioso individual que causa mortalidad sobre VIH/SIDA. En el Ecuador, luego de la evaluación por parte de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) en 1999, se recomienda la implementación de la Estrategia DOTS, y a partir de 2001 se inicia la aplicación de esta estrategia en tres provincias del país (Azuay, Guayas y Pichincha), bajo el Proyecto de Fortalecimiento del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis, pero no es hasta 2006 que se expande el proyecto a todas las dependencias a nivel nacional (Chang Campos, 2010). Ecuador presenta una carga media de tuberculosis (48/100.000 habitantes) y aunque se llevan a cabo programas activos de control, los casos

de tuberculosis se han mantenido con ligeros aumentos desde el 2013 con 5,474 casos hasta alcanzar los 5,973 en 2021 (Tabla 2.3.2), con una incidencia y mortalidad relativamente estables dentro de los años (*Reporte-de-TB-2019-2022-vd-signed-signed-signed-signed-signed.pdf*, s. f.). Por otro lado, los casos de resistencia se han mantenido variables, alcanzando los 419 casos en 2021. Esto muestra la importancia de implementar pruebas de detección de la resistencia rápida, eficientes, oportunas y de bajo costo.

Tabla 2.3.2.

Casos de tuberculosis en el Ecuador durante los años 2013 a 2021

Año	N° de casos totales de tuberculosis	Incidencia*	Casos resistentes notificados MDR/RR	Inician tratamiento contra MDR	Mortalidad*
2013	5474	31.54	407	95	2.4
2014	5352	33.4	451	179	1.6
2015	5346	32	635	135	1.4
2016	5374	32.5	160	155	1.4
2017	5815	34.7	249	233	1.7
2018	6094	35.8	252	252	1.9
2019	6542	37.9	317	317	1.8
2020	5062	31.2	256	256	1.5
2021	5973	33.6	419	342	1.8

Nota: Adaptada del Ministerio de Salud Pública, OMS.

(<https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjojZDhjNDM0YmMtOGExOS00ODIxLWEzMjktZDk0NmI4YTAwODgwIiwidCI6ImY2MtbMGI3LWJkMjQtNGIzOS04MTBLTNkYzI4MGFmYjU5MCIslmMiOjh9>).

*incidencia y mortalidad determinados por 100.000 habitantes.

Entre los casos de tuberculosis reportados se ve un marcado predominio de casos presentes en hombres en proporción 2:1 con relación a las mujeres, esto probablemente se deba la mayor carga laboral en la cual se encuentran preferentemente involucrados individuos de sexo masculino. De igual manera, observando la distribución de los casos, la provincia del Guayas es la que presenta la mayoría de los casos, seguido de El Oro y Los Ríos, regiones que congregan gran parte de la población económicamente activa del país.

Según el MSP, los grupos de riesgo para la TB en el país fueron catalogados entre las personas inmunodeprimidas, principalmente aquellas que padecen

VIH, además las personas privadas de la libertad (PPL) y menores de 15 años, entre otros, debido a que poseen factores intrínsecos y extrínsecos que aumentan el riesgo de desarrollar la enfermedad (*informe_anual_TB_2018UV.pdf*, s. f.). En su informe anual 2018, evidencian que desde 2016 vienen incrementando los casos en pacientes con co-infección TB/VIH, además de los casos en PPL mientras que en menores de 15 años extinción una ligera disminución (Figura 2.3.4).

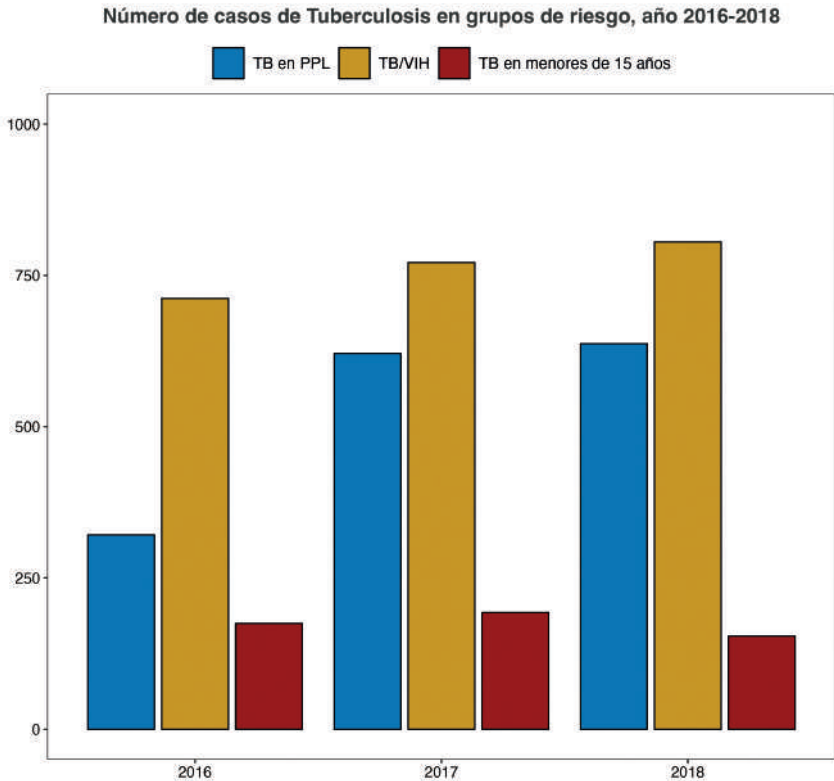


Figura 2.3.4. Casos de Tuberculosis en grupos de riesgo durante el periodo 2016-2018. Adaptada del Ministerio de Salud Pública-MSP. Boletín Anual Tuberculosis 2018 Introducción [Internet]. Subsecretaría de Vigilancia de la Salud Pública. Dirección Nacional de Vigilancia Epidemiológica. 2018. https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2019/03/informe_anual_TB_2018UV.pdf

El tratamiento de la tuberculosis se basa en la administración de medicamentos combinados de forma que afectan procesos vitales en el desarrollo de la micobacteria. En Ecuador, la cobertura de tratamiento a los pacientes está en promedio al 62% y se mantiene en esos niveles desde 2012, estando conformado por medicamentos de primera línea como: Isoniacida (H), Rifampicina (R), Etambutol (E), Pirazinamida (Z), y en caso de presentar resistencia, se emplean medicamentos de segunda línea como: Levofloxacina (LVX) y/o Moxifloxacina (MFX) (Fluoroquinolona), Estreptomicina (S), Kanamicina(Km), Capreomicina (Cam) y/o Amikacina (Am), Etionamida (Eto) (Espinoza, 2018).

Según el MSP, en el caso de tuberculosis sensible se emplea una combinación de cuatro fármacos de primera línea antituberculosis: 2HRZE/4HR por seis meses en pacientes nuevos o sin evidencia de presentar TB resistente, o sino HRZE por nueve meses en pacientes que se pierden en el seguimiento, recaídas o fracasos, con sensibilidad a la rifampicina, la dosificación varía entre droga yendo de 5 a 25 mg/Kg de peso, siendo la pirazinamida la que puede alcanzar un tratamiento de máximo 2 gr, es importante no exceder la dosificación máxima (Espinoza, 2018).

En caso de fallas del tratamiento de primera línea, se aplica las directrices propuestas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2016 para la administración del esquema acortado, que tiene una duración de 9-12 meses, para el tratamiento en los casos de tuberculosis resistente a rifampicina (TB-RR) o tuberculosis multidrogoresistente (TB-MDR) (Espinoza, 2018).

4-6* Km (Am) - Mfx altas dosis -Eto-H altas dosis Cfz-Z-E/5 Mfx-Cfz-Z-E

Dicho esquema consta de dos fases:

1. Fase intensiva: Consiste en Km–MFX en altas dosis – Eto–H en altas dosis – Clofazimina (Cfz)–Z–E. El tratamiento se administra en forma diaria por cuatro meses, pudiendo prolongarse hasta seis meses, cuando la baciloscopia se mantiene positiva hasta el término del cuarto mes. En caso de mantenerse positiva a los seis meses, se considerará un fracaso del esquema y se procederá a diseñar un esquema individualizado con medicamentos de segunda línea.
2. Fase de continuación: Consiste en la administración diaria de MFX–Cfz–E–Z por cinco meses.

El tratamiento subóptimo y mala adherencia a las terapias de drogas han contribuido a la amplificación de los casos de resistencia en la tuberculosis. Además, el tratamiento inadecuado ha aumentado el riesgo de transmisión de cepas resistentes y la producción de infecciones primarias, ya que puede haber desconocimiento de los patrones de resistencia presentes en la comunidad. La prueba gold estándar a nivel país para la detección de resistencia antimicrobiana sigue siendo el cultivo bacteriano, la cual toma varias semanas (6 a 8) en el caso de *M. tuberculosis*. Pruebas moleculares, tales como, GeneXpert (MTB/RIF), GenoType MTBDR plus, y ensayos de sonda lineales, han sido utilizados parcialmente para mejorar la detección de *M. tuberculosis* MDR.

En el contexto de la investigación, muy pocos estudios se han realizado a nivel nacional que aborden el origen de los mecanismos que interfieren en la acción de las drogas antituberculosas, así como las mutaciones presentes en los genes relacionados con la resistencia a fármacos. En su mayoría, estos estudios se han limitado a la detección de linajes basada en perfiles de restricción que generan patrones específicos para ciertos tipos de cepas circulantes. Principalmente los esfuerzos se centran en caracterizar los linajes circulantes mediante análisis de espoligotipos y unidades repetidas interespecíficas micobacterianas - repeticiones en tándem de número variable (MIRU-VNTR) (Garcés, Cifuentes, Franco, Romero-Sandoval, & Arias, 2023; Garzon-Chavez et al., 2019; Jiménez et al., 2017; Mora-Pinargote et al., 2019; Zurita et al., 2019). Estos métodos se complementan con perfiles de resistencia fenotípica y, en casos limitados, con las técnicas moleculares estandarizadas como GeneXpert (MTB/RIF), GenoType MTBDR plus, y SNP-PCR (Mora-Pinargote et al., 2019). Estas técnicas se utilizan para investigar el comportamiento epidemiológico del bacilo de la tuberculosis en diferentes contextos, como poblaciones cautivas como prisiones (Garcés et al., 2023) así como en la población general.

Son escasos los estudios que utilizan la secuenciación de genoma completo para analizar la variabilidad genética, los linajes, los patrones de resistencia y los modos de transmisión en *M. tuberculosis*. En un primer estudio se utilizó WGS para dilucidar la asociación de linajes en 8 aislados que presentaban resultados ambiguos generados mediante MIRU-VNTR (Garzon-Chavez et al., 2020), a partir de este dos nuevos estudios emplearon secuenciamiento a mayor escala, uno con 21 aislados analizando la composición genética entre aislados resistentes (Morey-León, Andrade-Molina, Fernández-Cadena, & Berná, 2022), y un último que evaluó la utilidad de los herramientas bioinformáticas disponibles en la web, comparando la exactitud, sensibilidad y especificidad, para inferir la resistencia de *M. tuberculosis* frente al método microbiológico convencional (Morey-León et al., 2023). Se ha empezado a desarrollar más investigación con el objeto de fortalecer la vigilancia de

la Tuberculosis desde el punto de vista genómico, lo cual contribuirá a su seguimiento y tratamiento oportuno.

La tuberculosis (TB), causada por el *Mycobacterium tuberculosis* y otras especies del complejo MTBC, sigue siendo una amenaza persistente a nivel global. Su éxito se debe a una combinación de factores de virulencia, evasión inmune y adaptabilidad genómica, particularmente en linajes como el Beijing. Aunque existen formas clínicas muy variadas, el diagnóstico precoz continúa siendo un reto, y la aparición de cepas multirresistentes complica el manejo terapéutico.

En Ecuador, la TB continúa siendo un problema de salud pública relevante, con mayor impacto en zonas urbanas densamente pobladas y en poblaciones vulnerables como personas privadas de libertad y comunidades indígenas. La detección tardía, el subregistro de casos y la TB resistente a múltiples fármacos (MDR-TB) son desafíos críticos. Es indispensable fortalecer la vigilancia molecular, ampliar el acceso a diagnósticos rápidos y garantizar la cobertura efectiva del tratamiento supervisado.

Para avanzar hacia la eliminación de la TB, se requiere un enfoque integral que combine estrategias clínicas, epidemiológicas, moleculares y sociales. Además, es fundamental integrar la atención a coinfecciones como el VIH y fortalecer los sistemas de salud para enfrentar tanto la enfermedad activa como la infección latente en todos los niveles de atención.

Bibliografía

- Acharya, B., Acharya, A., Gautam, S., Ghimire, S. P., Mishra, G., Parajuli, N., & Sapkota, B. (2020). Advances in diagnosis of Tuberculosis: An update into molecular diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis*. *Molecular Biology Reports*, 47(5), 4065-4075. <https://doi.org/10.1007/s11033-020-05413-7>
- Alonso, H., Samper, S., Martín, C., & Otal, I. (2013). Mapping IS6110 in high-copy number *Mycobacterium tuberculosis* strains shows specific insertion points in the Beijing genotype. *BMC Genomics*, 14(1), 422. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-14-422>
- Asensio, J. G., Maia, C., Ferrer, N. L., Barilone, N., Laval, F., Soto, C. Y., ... Jackson, M. (2006). The Virulence-associated Two-component PhoP-PhoR System Controls the Biosynthesis of Polyketide-derived Lipids in *Mycobacterium tuberculosis**. *Journal of Biological Chemistry*, 281(3), 1313-1316. <https://doi.org/10.1074/jbc.C500388200>
- Ates, L. S., Sayes, F., Frigui, W., Ummels, R., Damen, M. P. M., Bottai, D., ... Brosch, R. (2018). RD5-mediated lack of PE_PGRS and PPE-MPTR export in BCG vaccine strains results in strong reduction of antigenic repertoire but little impact on protection. *PLOS Pathogens*, 14(6), e1007139. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007139>
- Av-Gay, Y., & Everett, M. (2000). The eukaryotic-like Ser/Thr protein kinases of *Mycobacterium tuberculosis*. *Trends in Microbiology*, 8(5), 238-244. [https://doi.org/10.1016/S0966-842X\(00\)01734-0](https://doi.org/10.1016/S0966-842X(00)01734-0)
- Baker, J. J., Johnson, B. K., & Abramovitch, R. B. (2014). Slow growth of *Mycobacterium tuberculosis* at acidic pH is regulated by phoPR and host-associated carbon sources. *Molecular microbiology*, 94(1), 56-69. <https://doi.org/10.1111/mmi.12688>
- Beceiro, A., Tomás, M., & Bou, G. (2013). Antimicrobial Resistance and Virulence: A Successful or Deleterious Association in the Bacterial World? *Clinical Microbiology Reviews*, 26(2), 185-230. <https://doi.org/10.1128/CMR.00059-12>
- Beste, D. J. V., Espasa, M., Bonde, B., Kierzek, A. M., Stewart, G. R., & McFadden, J. (2009). The Genetic Requirements for Fast and Slow Growth in *Mycobacteria*. *PLoS ONE*, 4(4), e5349. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005349>

- Blouin, Y., Hauck, Y., Soler, C., Fabre, M., Vong, R., Dehan, C., ... Vergnaud, G. (2012). Significance of the Identification in the Horn of Africa of an Exceptionally Deep Branching Mycobacterium tuberculosis Clade. *PLOS ONE*, 7(12), e52841. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052841>
- Bogaerts, B., Delcourt, T., Soetaert, K., Boarbi, S., Ceyssens, P.-J., Winand, R., ... Vanneste, K. (2021). A Bioinformatics Whole-Genome Sequencing Workflow for Clinical Mycobacterium tuberculosis Complex Isolate Analysis, Validated Using a Reference Collection Extensively Characterized with Conventional Methods and In Silico Approaches. *Journal of Clinical Microbiology*, 59(6), e00202-21. <https://doi.org/10.1128/JCM.00202-21>
- Brites, D., & Gagneux, S. (2015). Co-evolution of Mycobacterium tuberculosis and Homo sapiens. *Immunological Reviews*, 264(1), 6-24. <https://doi.org/10.1111/imr.12264>
- Brown, A. C. (2021). Whole-Genome Sequencing of Mycobacterium tuberculosis Directly from Sputum Samples. En T. Parish & A. Kumar (Eds.), *Mycobacteria Protocols* (pp. 459-480). New York, NY: Springer US. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1460-0_20
- Caminero Luna, J. A. (2016). Actualización en el diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis pulmonar. *Revista Clínica Española*, 216(2), 76-84. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2015.09.005>
- Cavalcante, S. C., Durovni, B., Barnes, G. L., Souza, F. B. A., Silva, R. F., Barroso, P. F., ... Chaisson, R. E. (2010). Community-randomized trial of enhanced DOTS for tuberculosis control in Rio de Janeiro, Brazil. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*, 14(2), 203-209.
- Cerezo, I., Jiménez, Y., Hernandez, J., Zozio, T., Murcia, M. I., & Rastogi, N. (2012). A first insight on the population structure of Mycobacterium tuberculosis complex as studied by spoligotyping and MIRU-VNTRs in Bogotá, Colombia. *Infection, Genetics and Evolution: Journal of Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics in Infectious Diseases*, 12(4), 657-663. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2011.07.006>
- Chang Campos, C. (2010). Manual de Normas y Procedimientos para el control de la Tuberculosis en Ecuador. *Ministerio de Salud Pública*, 2da edición, 336 pp.
- Chang, S.-A. (2017). Tuberculous and Infectious Pericarditis. *Cardiology Clinics*, 35(4), 615-622. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2017.07.013>

- Choi, E. H., & Coyle, W. J. (2016). Gastrointestinal Tuberculosis. *Microbiology Spectrum*, 4(6). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.TNMI7-0014-2016>
- Cole, S. T., Brosch, R., Parkhill, J., Garnier, T., Churcher, C., Harris, D., ... Barrell, B. G. (1998). Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. *Nature*, 393(6685), 537-544. <https://doi.org/10.1038/31159>
- Coll, F., McNerney, R., Preston, M. D., Guerra-Assunção, J. A., Warry, A., Hill-Cawthorne, G., ... Clark, T. G. (2015). Rapid determination of anti-tuberculosis drug resistance from whole-genome sequences. *Genome Medicine*, 7(1), 51. <https://doi.org/10.1186/s13073-015-0164-0>
- Coros, A., DeConno, E., & Derbyshire, K. M. (2008). IS6110, a *Mycobacterium tuberculosis* Complex-Specific Insertion Sequence, Is Also Present in the Genome of *Mycobacterium smegmatis*, Suggestive of Lateral Gene Transfer among Mycobacterial Species. *Journal of Bacteriology*, 190(9), 3408-3410. <https://doi.org/10.1128/JB.00009-08>
- Dhar, N., McKinney, J., & Manina, G. (2016). Phenotypic Heterogeneity in *Mycobacterium tuberculosis*. *Microbiology Spectrum*, 4(6), 10.1128/microbiolspec.tb2-0021-2016. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.tb2-0021-2016>
- Dong B, He Z, Li Y, Xu X, Wang C and Zeng J. (2022). Improved Conventional and New Approaches in the Diagnosis of Tuberculosis. *Front. Microbiol.* 13:924410. doi: 10.3389/fmicb.2022.924410
- Donoso, C., González, Á., & Muñoz, D. (2023). Raro caso de tuberculosis ganglionar y pulmonar en el mismo paciente. *ATENEO*, 25(1), 93-107.
- Donovan, J., Thwaites, G. E., & Huynh, J. (2020). Tuberculous meningitis: Where to from here? *Current Opinion in Infectious Diseases*, 33(3), 259-266. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000648>
- Espinoza, V. (2018). *Prevención, diagnóstico, tratamiento y control de la Tuberculosis*. Ministerio de Salud Pública. Recuperado de Ministerio de Salud Pública website: https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2018/03/GP_Tuberculosis-1.pdf
- Fernández Pozuelo, C., Sánchez García-Ortega, Á., Sánchez Rivas, J. L., & Abejón Ortega, A. (2013). Tuberculosis osteoarticular: Presentación de 2 casos. *Revista del Laboratorio Clínico*, 6(2), 85-88. <https://doi.org/10.1016/j.labcli.2012.12.002>

- Firdessa, R., Berg, S., Hailu, E., Schelling, E., Gumi, B., Erenso, G., ... Aseffa, A. (s. f.). *Mycobacterial Lineages Causing Pulmonary and Extrapulmonary Tuberculosis, Ethiopia—Volume 19, Number 3—March 2013—Emerging Infectious Diseases journal—CDC*. <https://doi.org/10.3201/eid1903.120256>
- Forrellad, M. A., Klepp, L. I., Gioffré, A., Sabio Y García, J., Morbidoni, H. R., Santangelo, M. D. L. P., ... Bigi, F. (2013). Virulence factors of the *Mycobacterium tuberculosis* complex. *Virulence*, 4(1), 3-66. <https://doi.org/10.4161/viru.22329>
- Freschi, L., Vargas, R., Husain, A., Kamal, S. M. M., Skrahina, A., Tahseen, S., ... Farhat, M. R. (2021). Population structure, biogeography and transmissibility of *Mycobacterium tuberculosis*. *Nature Communications*, 12(1), 6099. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-26248-1>
- Furin, J., Cox, H., & Pai, M. (2019). Tuberculosis. *The Lancet*, 393(10181), 1642-1656. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30308-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30308-3)
- Gago, G., Diacovich, L., & Gramajo, H. (2018). Lipid metabolism and its implication in mycobacteria-host interaction. *Current opinion in microbiology*, 41, 36-42. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2017.11.020>
- Garcés, E., Cifuentes, L., Franco, G., Romero-Sandoval, N., & Arias, P. J. (2023). *Study of the distribution of lineages of Mycobacterium tuberculosis in a prison in Guayaquil, Ecuador*.
- Garzon-Chavez, D., Garcia-Bereguian, M. A., Mora-Pinargote, C., Granda-Pardo, J. C., Leon-Benitez, M., Franco-Sotomayor, G., ... de Waard, J. H. (2020). Population structure and genetic diversity of *Mycobacterium tuberculosis* in Ecuador. *Scientific Reports*, 10, 6237. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62824-z>
- Garzon-Chavez, D., Zurita, J., Mora-Pinargote, C., Franco-Sotomayor, G., Leon-Benitez, M., Granda-Pardo, J. C., ... de Waard, J. H. (2019). Prevalence, Drug Resistance, and Genotypic Diversity of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing Family in Ecuador. *Microbial Drug Resistance*, 25(6), 931-937. <https://doi.org/10.1089/mdr.2018.0429>
- Gill, C. M., Dolan, L., Piggott, L. M., & McLaughlin, A. M. (2022). New developments in tuberculosis diagnosis and treatment. *Breathe*, 18(1), 210149. <https://doi.org/10.1183/20734735.0149-2021>
- Goldman, L., Ausiello, D. A., & Schafer, A. I. (2016). *Goldman-Cecil. Tratado de medicina interna*. Elsevier Health Sciences Spain. Recuperado de <https://books.google.com.ec/books?id=SLQyDQAAQBAJ>

- Golpe Gómez, A. L., Lado Lado, F. L., Ortiz de Barrón, A. C., & Ferreiro Regueiro, M. J. (2002). Clínica de la tuberculosis. *Medicina Integral*, 39(5), 181-191.
- Gomathi, N. S., & Kumar, V. (2014). Reliability of Mycobacterial Growth Indicator Tube (MGIT) 960 for the detection of isoniazid resistance in a tuberculosis endemic setting. *The Indian Journal of Medical Research*, 139(3), 471-473.
- González, M. A. N., Sánchez, M. P. R., Navas, E. G. G., & Valbuena, J. J. R. (2023). Tuberculosis genitourinaria, una causa poco frecuente y olvidada. *Universitas Medica*, 64(3). <https://doi.org/10.11144/Javeriana.umed64-3.tgpf>
- Hershberg, R., Lipatov, M., Small, P. M., Sheffer, H., Niemann, S., Homolka, S., ... Gagneux, S. (2008). High Functional Diversity in Mycobacterium tuberculosis Driven by Genetic Drift and Human Demography. *PLOS Biology*, 6(12), e311. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0060311>
- Iem, V., Chittamany, P., Suthepmany, S., Siphanthong, S., Somphavong, S., Kontogianni, K., ... Cuevas, L. E. (2022). Pooling sputum for Xpert MTB/RIF and Xpert Ultra testing during the Covid-19 pandemic in Lao People's Democratic Republic. *PLOS Global Public Health*, 2(4), e0000116. <https://doi.org/10.1371/journal.pgph.0000116>
- informe_anual_TB_2018UV.pdf*. (s. f.). Recuperado de https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2019/03/informe_anual_TB_2018UV.pdf
- Jameson, J. L., Fauci, A. S., Kasper, D. L., Hauser, S. L., Longo, D. L., & Loscalzo, J. (2018). Harrison. Principios de Medicina Interna, 20e. En *Harrison. Principios de Medicina Interna, 20e* (Vols. 1–Book, Section). New York, NY: McGraw-Hill Education. Recuperado de accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?aid=1161966472
- Jaramillo-Grajales, M., Torres-Villa, R. A., Pabón-Gelves, E., Marín-Muñoz, P. A., Barrientos-Urdinola, K., Montagut-Ferizzola, Y. J., & Robledo-Restrepo, J. A. (2015). Diagnóstico de tuberculosis: Desde lo tradicional hasta el desarrollo actual. *Medicina y Laboratorio*, 21(7-8), 311-332. <https://doi.org/10.36384/01232576.129>
- Jiménez, P., Calvopiña, K., Herrera, D., Rojas, C., Pérez, L., Grijalva, M., ... García, D. (2017). Identification of the Mycobacterium tuberculosis Beijing lineage in Ecuador. *Biomédica*, 37(2). <https://doi.org/10.7705/biomedica.v37i3.3450>

- Kim, S. J. (2005). Drug-susceptibility testing in tuberculosis: Methods and reliability of results. *European Respiratory Journal*, 25(3), 564-569. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00111304>
- Lam, C., Martinez, E., Crighton, T., Furlong, C., Donnan, E., Marais, B. J., & Sintchenko, V. (2021). Value of routine whole genome sequencing for *Mycobacterium tuberculosis* drug resistance detection. *International Journal of Infectious Diseases*, 113, S48-S54. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.03.033>
- Lambert N, Md Kaisar A, Xiaoyu W, Xue H, Wenmin Y, Xiangke D, Shuangquan Y, Chunyan Li, ... Jianping X. (2019). *Mycobacterium tuberculosis* metC (Rv3340) derived hydrogen sulphide conferring bacteria stress survival. *Journal of Drug Targeting* 27:9, pages 1004-1016. <https://doi.org/10.1080/1061186X.2016.1258705>
- Ly, A., & Liu, J. (2020). Mycobacterial Virulence Factors: Surface-Exposed Lipids and Secreted Proteins. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(11), 3985. <https://doi.org/10.3390/ijms21113985>
- Malhotra, V., Okon, B. P., & Clark-Curtiss, J. E. (2012). *Mycobacterium tuberculosis* Protein Kinase K Enables Growth Adaptation through Translation Control. *Journal of Bacteriology*, 194(16), 4184-4196. <https://doi.org/10.1128/JB.00585-12>
- Marney, M. W., Metzger, R. P., Hecht, D., & Valafar, F. (2018). Modeling the structural origins of drug resistance to isoniazid via key mutations in *Mycobacterium tuberculosis* catalase-peroxidase, KatG. *Tuberculosis (Edinburgh, Scotland)*, 108, 155-162. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2017.11.007>
- Menardo, F., Rutaiwa, L. K., Zwyrer, M., Borrell, S., Comas, I., Conceição, E. C., ... Gagneux, S. (2021). Local adaptation in populations of *Mycobacterium tuberculosis* endemic to the Indian Ocean Rim. *F1000Research*, 10, 60. <https://doi.org/10.12688/f1000research.28318.2>
- Merker, M., Blin, C., Mona, S., Duforet-Frebourg, N., Lecher, S., Willery, E., ... Wirth, T. (2015). Evolutionary history and global spread of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing lineage. *Nature Genetics*, 47(3), 242-249. <https://doi.org/10.1038/ng.3195>
- Mokaddas, E., Ahmad, S., Eldeen, H. S., & Al-Mutairi, N. (2015). Discordance between Xpert MTB/RIF Assay and Bactec MGIT 960 Culture System for Detection of Rifampin-Resistant *Mycobacterium tuberculosis* Isolates in a Country with a Low Tuberculosis (TB) Incidence. *Journal of Clinical Microbiology*, 53(4), 1351-1354. <https://doi.org/10.1128/JCM.03412-14>

- Moopanar, K., Nyide, A. N. G., Senzani, S., & Mvubu, N. E. (2023). Clinical strains of *Mycobacterium tuberculosis* exhibit differential lipid metabolism-associated transcriptome changes in in vitro cholesterol and infection models. *Pathogens and Disease*, 81, ftac046. <https://doi.org/10.1093/femspd/ftac046>
- Mora-Pinargote, C., Garzon-Chavez, D., Franco-Sotomayor, G., Leon-Benitez, M., Granda-Pardo, J. C., Trueba, G., ... Garcia-Bereguian, M. A. (2019). Country-wide rapid screening for the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing sublineage in Ecuador using a single-nucleotide polymorphism-polymerase chain reaction method. *International Journal of Mycobacteriology*, 8(4), 366-370. https://doi.org/10.4103/ijmy.ijmy_132_19
- Morey-León, G., Andrade-Molina, D., Fernández-Cadena, J. C., & Berná, L. (2022). Comparative genomics of drug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* in Ecuador. *BMC Genomics*, 23(1), 844. <https://doi.org/10.1186/s12864-022-09042-1>
- Morey-León, G., Mejía-Ponce, P. M., Granda Pardo, J. C., Muñoz-Mawyin, K., Fernández-Cadena, J. C., García-Moreira, E., ... Berná, L. (2023). A precision overview of genomic resistance screening in Ecuadorian isolates of *Mycobacterium tuberculosis* using web-based bioinformatics tools. *PloS One*, 18(12), e0294670. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0294670>
- Nataraj, V., Varela, C., Javid, A., Singh, A., Besra, G. S., & Bhatt, A. (2015). Mycolic acids: Deciphering and targeting the Achilles' heel of the tubercle bacillus. *Molecular Microbiology*, 98(1), 7-16. <https://doi.org/10.1111/mmi.13101>
- Nghiem, M. N., Nguyen, B. V., Nguyen, S. T., Vo, T. T. B., & Nong, H. V. (2015). A Simple, Single Triplex PCR of IS6110, IS1081, and 23S Ribosomal DNA Targets, Developed for Rapid Detection and Discrimination of *Mycobacterium* from Clinical Samples. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 25(5), 745-752. <https://doi.org/10.4014/jmb.1409.09089>
- Parul Pahal, Pollard Elizabeth, & Sharma Sandeep. (2023, enero). PPD Skin Test. Recuperado 8 de enero de 2024, de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556037/>
- Pawełczyk, J., & Kremer, L. (2014). The Molecular Genetics of Mycolic Acid Biosynthesis. *Microbiology Spectrum*, 2(4), 10.1128/microbiolspec.mgm2-0003-2013. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.mgm2-0003-2013>
- Pérez, I., Campos-Pardos, E., Díaz, C., Uranga, S., Sayes, F., Vicente, F., ... Gonzalo-Asensio, J. (2022). The *Mycobacterium tuberculosis* PhoPR

- virulence system regulates expression of the universal second messenger c-di-AMP and impacts vaccine safety and efficacy. *Molecular Therapy - Nucleic Acids*, 27, 1235-1248. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2022.02.011>
- PRISIC, S., & HUSSON, R. N. (2014). Mycobacterium tuberculosis Serine/Threonine Protein Kinases. *Microbiology spectrum*, 2(5), 10.1128/microbiolspec.MGM2-0006-2013. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.MGM2-0006-2013>
- Puchades Román, I., Alegre Romero, M., Roch Pendería, S., Alonso Muñoz, E., & Esteban Hernández, J. M. (2006). Tuberculosis primaria progresiva con afectación endobronquial. Aportación de la TC multicorte. *Anales de Pediatría*, 64(4), 388-391. <https://doi.org/10.1157/13086530>
- Quadri, L. E. N. (2014). Biosynthesis of mycobacterial lipids by polyketide synthases and beyond. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*, 49(3), 179-211. <https://doi.org/10.3109/10409238.2014.896859>
- Rachid, B. (2021). Tuberculosis ganglionar: Aspectos epidemiológicos, clínicos y evolutivos. *Revista chilena de enfermedades respiratorias*, 37(1), 82-84. <https://doi.org/10.4067/S0717-73482021000100082>
- Rahman, S. M. M., Ather, Md. F., Nasrin, R., Hoque, M. A., Khatun, R., Rahman, T., ... Banu, S. (2022). Performance of WHO-Endorsed Rapid Tests for Detection of Susceptibility to First-Line Drugs in Patients with Pulmonary Tuberculosis in Bangladesh. *Diagnostics*, 12(2), 410. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12020410>
- Reporte-de-TB-2019-2022-vd-signed-signed-signed-signed-signed.pdf*. (s. f.). Recuperado de <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2023/10/Reporte-de-TB-2019-2022-vd-signed-signed-signed-signed-signed.pdf>
- Riedel, S., Hobden, J. A., Miller, S., Morse, S. A., Mietzner, T. A., Detrick, B., ... Mejia, R. (2019). Mycobacteria. En Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology (28.^a ed.). New York, NY: McGraw-Hill Education. Recuperado de accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1163280691
- Rizvi, S. M. S., Tarafder, S., Anwar, S., Perdigão, J., Johora, F. T., Sattar, H., & Kamal, S. M. M. (2020). Circulating strains of Mycobacterium tuberculosis: 24 loci MIRU-VNTR analysis in Bangladesh. *Infection, Genetics and Evolution*, 86, 104634. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104634>

- Sanoussi, C. N., Affolabi, D., Rigouts, L., Anagonou, S., & de Jong, B. (2017). Genotypic characterization directly applied to sputum improves the detection of *Mycobacterium africanum* West African 1, under-represented in positive cultures. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 11(9), e0005900. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005900>
- Senghore, M., Diarra, B., Gehre, F., Otu, J., Worwui, A., Muhammad, A. K., ... Antonio, M. (2020). Evolution of *Mycobacterium tuberculosis* complex lineages and their role in an emerging threat of multidrug resistant tuberculosis in Bamako, Mali. *Scientific Reports*, 10(1), 327. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56001-0>
- Shea, J., Halse, T. A., Lapierre, P., Shudt, M., Kohlerschmidt, D., Van Roey, P., ... Musser, K. A. (2017). Comprehensive Whole-Genome Sequencing and Reporting of Drug Resistance Profiles on Clinical Cases of *Mycobacterium tuberculosis* in New York State. *Journal of Clinical Microbiology*, 55(6), 1871-1882. <https://doi.org/10.1128/JCM.00298-17>
- Shuaib, Y. A., Utpatel, C., Kohl, T. A., Barilar, I., Diricks, M., Ashraf, N., ... Merker, M. (2022). Origin and Global Expansion of *Mycobacterium tuberculosis* Complex Lineage 3. *Genes*, 13(6), 990. <https://doi.org/10.3390/genes13060990>
- Siddiqi, S., Ahmed, A., Asif, S., Behera, D., Javaid, M., Jani, J., ... Rüscher-Gerdes, S. (2020). Direct Drug Susceptibility Testing of *Mycobacterium tuberculosis* for Rapid Detection of Multidrug Resistance Using the Bactec MGIT 960 System: A Multicenter Study. *Journal of Clinical Microbiology*, 50(2), 435-440. <https://doi.org/10.1128/jcm.05188-11>
- Simienh, A., Tadesse, M., Kebede, W., Gashaw, M., & Abebe, G. (2022). Combination of Xpert® MTB/RIF and Determine™ TB-LAM Ag improves the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis at Jimma University Medical Center, Oromia, Ethiopia. *PLOS ONE*, 17(2), e0263172. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263172>
- Sukumar, S., Krishnan, A., & Khan, M. K. A. (2020). Protein kinases as antituberculosis targets: The case of thymidylate kinases. *Frontiers in Bioscience-Landmark*, 25(9), 1636-1654. <https://doi.org/10.2741/4871>
- Tantivitayakul, P., Ruangchai, W., Juthayothin, T., Smittipat, N., Disratthakit, A., Mahasirimongkol, S., ... Palittapongarnpim, P. (2020). Homoplastic single nucleotide polymorphisms contributed to phenotypic diversity in *Mycobacterium tuberculosis*. *Scientific Reports*, 10(1), 8024. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64895-4>

- Thosani, P., Agarwal, A., Karade, S., Sen, S., Katoch, C. S., Jindamwar, P., & Shergill, S. S. (2022). *Assessment of resistance to second line anti-tubercular drugs by line probe assay at a tertiary care hospital*. Recuperado de <https://www.mjdrdypv.org/preprintarticle.asp?id=336821;type=0>
- Toalombo, C. J., Mogrovejo, L. H., & Buenaño, D. F. (2022). Tuberculosis pleural: Reporte de caso. *Medicinas UTA*, 6(3), 82-85. <https://doi.org/10.31243/mdc.uta.v6i3.1702.2022>
- Torres Ortiz, A., Coronel, J., Vidal, J. R., Bonilla, C., Moore, D. A. J., Gilman, R. H., ... Grandjean, L. (2021). Genomic signatures of pre-resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Nature Communications*, 12(1), 7312. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-27616-7>
- van Soolingen, D., Hermans, P. W., de Haas, P. E., & van Embden, J. D. (1992). Insertion element IS1081-associated restriction fragment length polymorphisms in *Mycobacterium tuberculosis* complex species: A reliable tool for recognizing *Mycobacterium bovis* BCG. *Journal of Clinical Microbiology*, 30(7), 1772-1777.
- Wang, L., Yang, J., Chen, L., Wang, W., Yu, F., & Xiong, H. (2022). Whole-genome sequencing of *Mycobacterium tuberculosis* for prediction of drug resistance. *Epidemiology and Infection*, 150, e22. <https://doi.org/10.1017/S095026882100279X>
- Webb, A. S., & Chavarria, D. C. M. (2022). Caso clínico: Tuberculosis osteoarticular; una causa infrecuente de dolor crónico en adultos jóvenes. *Revista Medica Sinergia*, 7(7), e866-e866. (san jose). <https://doi.org/10.31434/rms.v7i7.866>
- World Health Organization. (2022a). *WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment - drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update*. Geneva, Switzerland: World Health Organization. Recuperado de <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240063129>
- World Health Organization. (2022b). *WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Module 4: treatment: drug-susceptible tuberculosis treatment*. Geneva, Switzerland: World Health Organization. Recuperado de <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240048126>
- Yang, T., Gan, M., Liu, Q., Liang, W., Tang, Q., Luo, G., ... Gao, Q. (2022). SAM-TB: A whole genome sequencing data analysis website for detection of *Mycobacterium tuberculosis* drug resistance and transmission. *Briefings in Bioinformatics*, 23(2), bbac030. <https://doi.org/10.1093/bib/bbac030>

- Yusoof, K. A., García, J. I., Schami, A., Garcia-Vilanova, A., Kelley, H. V., Wang, S.-H., ... Torrelles, J. B. (2022). Tuberculosis Phenotypic and Genotypic Drug Susceptibility Testing and Immunodiagnostics: A Review. *Frontiers in Immunology*, 13, 870768. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.870768>
- Zuluaga G, M. (2015). ¿Reinfección o reactivación en la tuberculosis pulmonar? Un reto diagnóstico. *Revista Facultad Nacional de Salud Pública*, 33(3), 425-428. <https://doi.org/10.17533/udea.rfnsp.v33n3a12>
- Zurita, J., Espinel, N., Barba, P., Ortega-Paredes, D., Zurita-Salinas, C., Rojas, Y., & Alcocer, I. (2019). Genetic diversity and drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in Ecuador. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 23(2), 166-173. <https://doi.org/10.5588/ijtld.18.0095>

VIRUS

3.1 Mecanismos de evasión de la respuesta inmune innata antiviral por Arbovirus en mamíferos.

Washington B. Cárdenas¹, Andrea Quijije¹, Evelin Cuadros-Buenaventura¹

¹Laboratorio para Investigaciones Biomédicas, Facultad de Ciencias de la Vida, Escuela Superior Politécnica del Litoral.

3.1.1. Biología

Los arbovirus (del inglés **arthropod-borne virus**) constituyen un grupo diverso de agentes virales que se caracterizan por transmitirse entre hospederos a través de vectores artrópodos (World Health Organization, 1967). A nivel mundial, se han identificado aproximadamente 500 arbovirus. Sin embargo, se estima que esta cifra solo representa el 1% de la virosfera total de este grupo (Madewell, 2020). Además, de los arbovirus conocidos hasta el momento, únicamente 150 se consideran agentes causantes de enfermedades humanas (Young, 2018) y estos se encuentran clasificados principalmente en las familias: Flaviviridae (género *Flavivirus*), la familia Togaviridae (género *Alphavirus*), y Peribunyaviridae, Phenuiviridae y Nairoviridae (las tres últimas familias pertenecen al orden Bunyavirales) (King, Adams, Carstens, & Lefkowitz, 2012). Otros arbovirus pertenecen a las familias Rhabdoviridae, Reoviridae, y Orthomyxoviridae (Artsob, Lindsay, & Drebot, 2023).

3.1.1.1. Género *Flavivirus*

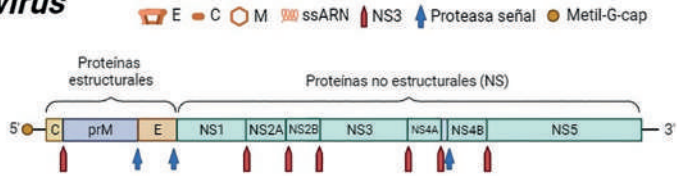
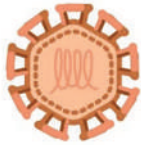
Algunos de los arbovirus con mayor importancia epidemiológica, los cuales incluyen al DENV, ZIKV, WNV, YFV y el Virus de la Encefalitis Japonesa (JEV), constituyen un grupo de virus con envoltura icosaédrica (Artsob et al., 2023). El material genético de estos virus consiste en una única cadena de ARN cuya longitud varía desde 10 500 hasta 11 000 nucleótidos (Sharma, Vрати, & Kalia, 2021; Zhu, He, & Qi, 2023). Como se muestra en la Figura 3.1.1, esta cadena de nucleótidos tiene polaridad positiva y es traducida en una poliproteína, que posteriormente es segmentada, tanto por proteasas virales como por proteasas celulares, resultando en la formación de tres proteínas estructurales y siete proteínas no estructurales (Sharma et al., 2021). Las proteínas estructurales incluyen la cápside (C), la proteína de la pre-membrana (prM) o membrana (M), y la proteína de la envoltura (E) (Payne, 2017). Por otra parte, las proteínas no estructurales se clasifican en NS1, NS2A, NS2B,

NS3, NS4A, NS4B, y NS5. Estas últimas participan en la regulación de la transcripción, la replicación y la evasión de la respuesta inmune antiviral, a través de varios mecanismos descritos posteriormente (Chan et al., 2023; van Leur, Heunis, Munnur, & Sanyal, 2021).

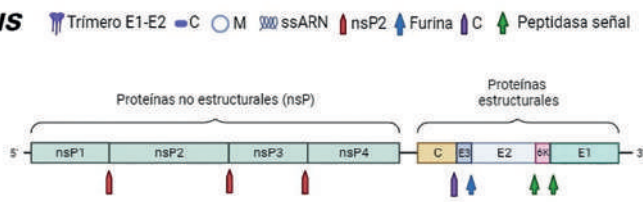
3.1.1.2. Género *Alfavirus*

Los *Alfavirus*, de la familia *Togaviridae*, tienen varios miembros de importancia en salud pública como CHIKV, el Virus de la Encefalitis Equina del Este (EEEV), el Virus de la Encefalitis Equina Venezolana (VEEV), el Virus de la Encefalitis Equina Occidental (WEEV), el Virus Sindbis (SINV), el Virus de O'nyong-nyong (ONNV), el Virus Mayaro (MAYV) y el Virus del Bosque Semliki (SFV). Son virus con envoltura, de aproximadamente 70 nm de diámetro, de cadena simple de ARN de polaridad positiva y con alrededor de 12 000 nucleótidos (R. Chen et al., 2018; Rangel & Stapleford, 2021). El genoma de los *Alfavirus*, se traduce a partir de dos marcos abiertos de lectura que codifican 4 proteínas no estructurales y 5 proteínas estructurales (Button, Qazi, Wang, & Mukhopadhyay, 2020) resultando en la formación de dos poliproteínas, las cuales posteriormente son segmentadas (Figura 3.1.1).

Género *Flavivirus*



Género *Alfavirus*



Orden *Bunyavirales*

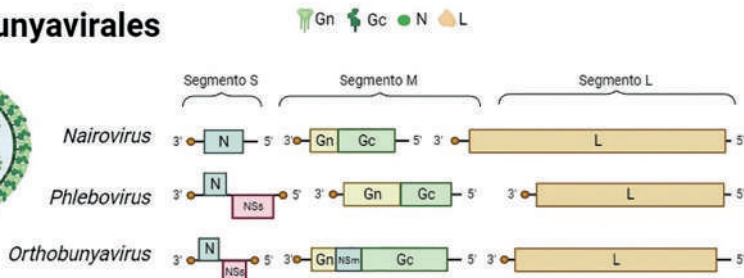


Figura 3.1.1. Proteínas expresadas por el genoma de los principales géneros de Arbovirus. El genoma de *Flavivirus* y *Alfavirus* consiste en una cadena de ARN monocatenario de polaridad positiva que es traducida en proteínas estructurales y no estructurales. Por otra parte, los géneros pertenecientes al orden *Bunyavirales* poseen tres segmentos genómicos de cadena simple y polaridad positiva denominados S, M y L, que codifican la proteína de la nucleocápside (N), glicoproteínas de la envoltura (Gc, Fn) y la ARN polimerasa (L) respectivamente. Diseñado con BioRender.com.

3.1.1.3. Orden *Bunyavirales*

Los *Bunyavirus*, antes de la familia *Bunyaviridae*, comprenden varios miembros de importancia en salud pública como el virus *Bunyamvera orthobunyavirus* (BUNV), el Virus de Toscana (TOSV), el Virus de Schmallenberg (SBV), el Virus de la Fiebre del Valle del Rift (RVFV), el Virus de La Crosse (LACV)

y el Virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo (CCHFV). El genoma de estos virus está formado por tres segmentos de ARN de cadena simple, con sentido negativo, que codifican diferentes proteínas esenciales para su ciclo de vida y patogenicidad (Y. Sun, Li, Gao, Tien, & Liu, 2018). Las proteínas estructurales producidas por este género comprenden las glicoproteínas Gn y Gc, que son fundamentales para la formación de la envoltura viral y la interacción con las células hospederas (Wichgers Schreur, Kormelink, & Kortekaas, 2018). Por otra parte, al igual que para *Flavivirus* y *Alfavirus*, las proteínas no estructurales de los virus del orden *Bunyavirales*, tales como las NSs, NSm, y otras específicas de cada género, desempeñan un papel crucial en la regulación de procesos vitales para la replicación viral y la interacción con el sistema inmune del huésped (Leventhal, Wilson, Feldmann, & Hawman, 2021).

3.1.1.4. Respuesta inmune innata ante infecciones causadas por arbovirus.

El sistema inmune innato es la primera línea de defensa ante la infección de patógenos. Es así que, parte de su arsenal de defensa está constituido por barreras físicas como mucosas y piel, las cuales, cumplen con la función de impedir el ingreso de patógenos al cuerpo (Alberts et al., 2002; Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), 2006). Los arbovirus, sin embargo, son introducidos de forma eficiente a nivel intradérmico mediante la probóscide de sus vectores, burlando de esta forma, la barrera física de la piel (P. Wu, Yu, Wang, & Cheng, 2019). No obstante, el sistema inmune innato también está compuesto por un conjunto heterogéneo de células que llevan a cabo diversos mecanismos de defensa ante la infiltración de patógenos al cuerpo (Aristizábal & González, 2013). En efecto, algunas de estas células, incluyendo los leucocitos (*i.e.* células dendríticas, macrófagos, eosinófilos, NK, mastocitos y linfocitos) y células epiteliales y endoteliales, se encuentran de forma permanente o migratoria en la dermis y epidermis, y participan de la detección/eliminación de los arbovirus (Lei, Petty, Atwater, Wolfe, & MacLeod, 2020).

Las células de inmunidad innata, sobre todo aquellas residentes y migratorias de la dermis y epidermis, poseen un amplio rango de receptores de reconocimiento de patrones moleculares (PRRs) (Gürtler & Bowie, 2013). Los PRRs son los principales responsables de iniciar las vías de respuesta inmunitaria al momento de reconocer repeticiones conservadas de moléculas que son específicas para cada grupo microbiano o patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) (Thompson, Kaminski, Kurt-Jones, & Fitzgerald, 2011). Para la mayoría de los virus, los PAMPs corresponden a glicoproteínas de superficie, fragmentos de su genoma, o características únicas genéticas como

la configuración bicatenaria del ARN y el ARN 5' trifosfato (Dalskov, Gad, & Hartmann, 2023; Bartok & Hartmann, 2020; Kawasaki & Kawai, 2019; Rehwinkel & Reis e Sousa, 2013).

Los PAMPs asociados a los arbovirus son reconocidos por diferentes tipos de receptores. Estos incluyen a los receptores tipo Toll (TLRs), los receptores tipo RIG-I (RLR), los receptores de lectina tipo C (CLR), e inflamasomas (Carty, Guy, & Bowie, 2021). Tras la detección del patógeno mediante los PRRs, se inicia el proceso inflamatorio en respuesta a la infección viral. Este se evidencia por la sobre expresión de interferón tipo I (IFN-I) y tipo II, quimiocinas y citoquinas proinflamatorias (J. Sprockholt, Helgers, & Geijtenbeek, 2017; Torres Pedraza, Betancur, & Urcuqui-Inchima, 2010) .

- ***Receptores tipo Toll (TLRs)***

Los TLRs son proteínas asociadas a la membrana celular en cuya estructura se reconocen tres dominios: el dominio N-terminal, el dominio transmembranal y el dominio C-terminal (Sameer & Nissar, 2021). Hasta la fecha, se han reconocido 10 miembros de la familia de los TLRs en humanos (Barton & Kagan, 2009). En conjunto, esta familia de receptores reconoce una amplia gama de ligandos. Sin embargo, cada uno de ellos reconocen diferentes tipos de PAMPs (Sameer & Nissar, 2021). De hecho, el reconocimiento de PAMPs asociados a arbovirus, es llevado a cabo principalmente por los TLRs expresados a nivel endosomal, los cuales incluyen al TLR3, TLR7 y el TLR8 (Lester & Li, 2014). En efecto, el TLR3 reconoce fragmentos de ARN de doble cadena (*Orbivirus* y *Coltivirus*) y el TLR7 y TLR8 reconocen ARN monocatenario (*Flavivirus* y *Alfavirus*) (CHEN, LIN, ZHAO, MA, & YI, 2021; Martínez-Espinoza & Guerrero-Plata, 2022; Welte et al., 2009).

El reconocimiento de los PAMPs por el ectodominio de los TLRs, produce un cambio conformacional en el dominio citosólico TIR (O'Neill & Bowie, 2007). Esta nueva configuración de TIR, le confiere un estado activo al TLR, promoviendo el reclutamiento de las proteínas adaptadoras, responsables de la propagación de la señal (Akira & Takeda, 2004). La proteína adaptadora que contiene el dominio TIR e induce IFN β (TRIF), es el adaptador exclusivo del TLR3. TRIF contiene dominios que le permiten interactuar con proteínas efectoras que incluyen al factor 6 asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAF6), TRAF3 y la proteína 1 que interactúa con el receptor (RIP1) (T. Kawai & Akira, 2006; Meylan et al., 2004; Yang & Shu, 2020). A pesar de que no se conoce con exactitud el mecanismo por el cual el TRAF3 media la activación del factor regulador de IFN-3 (IRF 3) y IRF7, se estima que es necesaria su interacción con TBK1 [quinasa de unión a TANK (activador NF- κ B asociado a miembros de la familia TRAF) 1] (Yang & Shu, 2020). Por

otra parte, los efectores TRAF6 y RIP1 propagan la señal inflamatoria a través del complejo quinasa IkappaB (IKK). Este complejo enzimático media la disociación entre el factor nuclear del potenciador del gen de la cadena ligera kappa en células B activadas (NF- κ B) y el inhibidor de NF- κ B alfa (IkBa) (T. Kawai & Akira, 2006; Yang & Shu, 2020) (Figura 3.1.2).

Por otra parte, la propagación de la señal iniciada por la activación de los TLR7 y TLR8 está mediada por su proteína adaptadora MyD88 (proteína de respuesta primaria de diferenciación mieloide 88). La vía de la respuesta inflamatoria mediada por MyD88 desencadena la activación de factores de transcripción que incluyen NF- κ B, IRF3, IRF7 y proteína adaptadora 1 (AP-1), los cuales inducen la expresión de IFN-I, y otras citoquinas inflamatorias (Cumberworth, Clark, Kohl, & Donald, 2017; Martínez-Espinoza & Guerrero-Plata, 2022) (Figura 3.1.2).

- ***Receptores tipo RIG-I***

Los RLR, son una familia de PRRs citosólicos esenciales en la detección de ARN viral. Algunos de los PAMPs asociados a arbovirus reconocidos por los RLRs incluyen el ARN de DENV, ZIKV, WNV, JEV y YFV, entre otros (Beauclair et al., 2020; Chazal et al., 2018; Jiang et al., 2014; J. K. Sprockholt et al., 2017; Stone, Green, Wilkins, Hemann, & Gale, 2019). Estos receptores, al igual que los TLRs, tienen la función de reconocer PAMPs y en consecuencia, desencadenar la activación de los factores de transcripción IRF3, IRF7 y NF- κ B (Ramos & Gale, 2011) (Figura 3.1.2).

A nivel estructural, los RLRs contienen un dominio de helicasa de ARN con caja DExD/H. Este dominio se encuentra en la porción media de la proteína y su función es el reconocimiento y la unión del PRR a las moléculas de ARN virales presentes en el citoplasma (Yoneyama et al., 2005). En el caso del RIG-I y LGP2, el dominio C-terminal también contribuye a la unión del receptor al PAMP. Además, el dominio C-terminal actúa como represor de RIG-I y LGP2, pues inhibe la transmisión de la señal cuando el receptor no ha reconocido ningún PAMP (Saito et al., 2007). Por otra parte, en la región N-terminal de RIG-I y el MDA5 es posible identificar dos repeticiones del dominio de reclutamiento de caspasa (CARD) (Taro Kawai et al., 2005). Los dominios CARD cumplen con la función de desencadenar el inicio de las vías de señalización. Esto ocurre cuando el ARN viral y el RIG-I/MDA5 forman un complejo estable, el cual, ante la presencia de ATP induce un cambio conformacional, y como resultado se activa el receptor (Hiscott, Lin, Nakhaei, & Paz, s. f.). De esta forma, el dominio CARD de los RLRs pueden interactuar con los dominios CARDs presentes en las proteínas de señalización antiviral mitocondrial (MAVS) (también conocida como IPS-1, VISA o Cardif), la

cual cumple el rol de proteína adaptadora de los RLRs (Y. Chen, Shi, Wu, & Qi, 2021; Taro Kawai et al., 2005; Seth, Sun, Ea, & Chen, 2005). MAVS se encuentra principalmente asociada a la membrana externa de la mitocondria, sin embargo, también es posible localizarla en las membranas del retículo endoplásmico asociadas a mitocondrias y en peroxisomas (Dixit et al., 2010; Seth et al., 2005). Al ser activada, MAVS inicia la propagación de la señal para la activación de los factores de transcripción IRF3, IRF7 y NF- κ B, a través de dos vías (Paz et al., 2006; Seth et al., 2005). En la primera vía de señalización, MAVS recluta a las proteínas TBK1 y IKK ϵ , mientras que la segunda vía es propagada por la activación del complejo IKK. La activación de este último complejo está mediada por la proteína del dominio de muerte asociada a FAS (FADD), caspasa 8 y caspasa 10 (Ramos & Gale, 2011) (Figura 3.1.2).

Por otro lado, el LGP2 no contiene dentro de su estructura los dominios CARDs, por lo que no se considera un receptor de señalización celular, pero si actúa como regulador tanto positivo como negativo del RIG-I y MDA5 (Satoh et al., 2010).

- **Receptores de lectina tipo C**

Los CLRs se caracterizan por poseer uno o más dominios de lectina tipo C, los cuales, en la mayoría de los casos, tiene la funcionalidad de interactuar con su ligando (Brown, Willment, & Whitehead, 2018). Estos receptores son expresados en células inmunes como los monocitos, macrófagos, DCs y LCs, y algunos CLRs forman parte del grupo de PRR que reconocen PAMPs asociados a arbovirus. Entre los más relevantes, se encuentran la lectina mieloide asociada a la DAP-12 [MDL-1, también conocida como miembro A de la familia 5 del dominio de lectina tipo C (CLEC5A)], la molécula de adhesión intracelular 3 (ICAM-3) no asociada a integrina (DC-SIGN), y el receptor de manosa (MR) (S.-T. Chen et al., 2008; Hamel et al., 2015; Lo et al., s. f.; Tassaneetrithep et al., 2003).

En particular, el receptor MDL-1 tiene un importante rol en la respuesta inmune contra la infección del DENV y otros *Flavivirus* (S.-T. Chen et al., 2008; Sung, Chang, & Hsieh, 2020). Mientras MDL-1 tiene la función de iniciar una vía de señalización que desencadena una respuesta inmune antiviral, los receptores DC-SIGN y MR se involucran en la internalización de la partícula viral y su subsecuente degradación en el lisosoma (J. L. Miller et al., 2008; Perera-Lecoin, Meertens, Carnec, & Amara, 2013; Tassaneetrithep et al., 2003). Los DC-SIGN y MR reconocen la manosa, fucosa, y N-acetilglucosamina que usualmente es expresada en la superficie de algunos arbovirus como el DENV, WNF y RVFV (P. Liu et al., 2017; Lozach et al., 2011; Tassaneetrithep

et al., 2003). La internalización de las partículas virales por estos receptores es esencial para la activación de los TLRs y RLRs .

- **Inflamasomas**

Los inflamasomas son un complejo multiproteico formado por varios NLRs [receptores tipo NOD (dominio de oligomerización de unión a nucleótidos)]. Aunque el conocimiento del rol de los inflamasomas en la respuesta inmune contra los arbovirus es limitado, el NLRP3 es uno de los miembros más estudiados de esta familia por su función de reconocimiento de PAMPs asociados a virus y la consecuente formación de inflamasomas (Spel & Martinon, 2021). La formación de estos inflamasomas es desencadenada por la activación de los receptores RIG-I y MDL-1, y la sobreexpresión de NF- κ B (Bauernfeind et al., 2009; Poeck et al., 2010; M.-F. Wu et al., 2013).

Una vez formados, los inflamasomas desencadenan la activación de la caspasa-1, la cual participa en la maduración de las citoquinas IL-1 β y IL-18, y la disociación de gasdermin D (GSDMD), proceso que es conocido por inducir piroptosis (muerte celular inflamatoria) (Pan et al., 2022).

3.1.1.4.1. cGAS-STING

El sistema de señalización cGAS-STING, compuesto por la proteína sensora cGAS [monofosfato de guanosina (GMP)-monofosfato de adenosina (AMP) sintasa cíclica] y la proteína adaptadora STING (estimulador de los genes de IFN), es un componente importante en la respuesta inmune innata desencadenada por la detección de ADN extraño o resultado del estrés celular (L. Sun, Wu, Du, Chen, & Chen, 2013). Dado que la mayoría de arbovirus son virus de ARN, la vía del cGAS-STING participa en la respuesta inmune contra arbovirus a través del reconocimiento del ADN mitocondrial (ADNm) exportado del organelo en respuesta a la infección viral (Aguirre et al., 2017; Cívil et al., 2013; Decout, Katz, Venkatraman, & Ablasser, 2021; Deng et al., 2014; Kim, Kim, & Chung, 2023; Lam, Stein, & Falck-Pedersen, 2014; Parker et al., 2018; Schoggins et al., 2014; West et al., 2015).

Una vez que la proteína cGAS ha reconocido el ADNm presente en citoplasma, se activa y cataliza la síntesis de un segundo mensajero, conocido como cGAMP (GMP-AMP cíclico), el cual actúa como un potente agonista de STING. La activación de STING resulta en la activación de factores de transcripción como IRF3 y NF- κ B, a través del reclutamiento de TBK1 y la activación del complejo IKK respectivamente (Kim et al., 2023; L. Sun et al., 2013; C. Zhang et al., 2019).

3.1.1.4.2. Sistema de complemento

El sistema de complemento está constituido por una variedad de proteínas plasmáticas y membranales que interactúan para eliminar los patógenos invasores y contribuir a la respuesta inflamatoria (Charles A Janeway, Travers, Walport, & Shlomchik, 2001). Puede ser activado a través de tres vías principales: la clásica, la de lectinas y la alternativa (Nesargikar, Spiller, & Chavez, 2012). No obstante, las tres vías convergen en la activación del tercer componente del complemento (C3), que tiene funciones efectoras posteriores (Morrison & Heise, 2008).

En el contexto de las infecciones causadas por arbovirus, este sistema participa en la eliminación del patógeno a través de acciones que incluye la virólisis, opsonización de partículas virales y lisis dependiente del complemento de células infectadas por virus (Morrison & Heise, 2008). La vía clásica es particularmente relevante en estas infecciones, ya que es activada por los PRRs. Una vez activado, la proteína C3b se une a la superficie de los arbovirus, marcándolos para su fagocitosis por células inmunitarias, como macrófagos y neutrófilos (Agrawal et al., 2020). Además, C3b puede unirse a otras proteínas del sistema complemento para formar el complejo de ataque a la membrana (MAC), que puede insertarse en la envoltura del arbovirus y provocar su lisis (Xie, Jane-Wit, & Pober, 2020). Por otro lado, C5a actúa como potente mediador de inflamación, atrayendo células inmunitarias al sitio de la infección (Nesargikar et al., 2012). Esto contribuye a la respuesta inflamatoria antiviral efectuada por el sistema inmune innato del hospedero.

3.1.1.4.3. Amplificación de la respuesta inmune innata antiviral

Como se describió en la sección “Reconocimiento del patógeno”, el reconocimiento de los arbovirus por los PRRs desencadena la activación de factores de transcripción los cuales conducen a la expresión de genes codificantes de IFNs y otras citoquinas proinflamatorias. Al ser secretadas, estas moléculas de señalización se unen a receptores de citoquinas presentes en la membrana celular, evento que resulta en la activación de la vía de señalización Janus Quinasa-Transductor de Señal y Activador de Transcripción (JAK-STAT) (Hu, Li, Fu, Zhao, & Wang, 2021).

La vía JAK-STAT se lleva a cabo principalmente por tres miembros: los receptores de citoquinas; las proteínas tirosina quinasa no receptoras JAKs, las cuales se encuentran unidas a los receptores de citoquinas del lado citoplasmático de la membrana; y las proteínas STATs, que como su nombre lo indica, son proteínas que se encargan de la transducción de la señal y la activación de la transcripción (Ezeonwumelu, Garcia-Vidal, & Ballana, 2021; Hu et al., 2021).

Cuando se forma el complejo citoquina-receptor, ocurre un cambio conformacional en las JAKs, lo cual promueve la fosforilación de estas proteínas y los receptores a los que se encuentran unidas (Babon, Lucet, Murphy, Nicola, & Varghese, 2014). En consecuencia, se induce el reclutamiento de las proteínas STATs, las cuales al ser fosforiladas forman homodímeros o heterodímeros que se desplazan al núcleo de la célula y actúan como factores de transcripción para regular la expresión de genes (Ezeonwumelu et al., 2021). Estas proteínas actúan principalmente sobre el grupo de genes estimulados por IFNs (ISGs), los cuales codifican la expresión de moléculas efectoras de la defensa antiviral (*i.e.* OAS, MX1), y sobre aquellos genes que codifican la expresión de IFNs (Sadler & Williams, 2008; Tolomeo, Cavalli, & Cascio, 2022; H. Wang et al., s. f.).

En el contexto de la respuesta inmune contra los arbovirus, la sobre expresión de IFNs desencadenada por la activación de la vía JAK-STAT cumple un rol importante. Esto se debe a que los IFNs poseen propiedades antivirales que interfieren con la replicación y propagación del virus en las células huésped y activan la expresión de genes que participan en la respuesta antiviral y la inflamación (C. E. Samuel, 2001).

3.1.2. Epidemiología y clínica

Los arbovirus pueden causar desde padecimientos leves y brotes ocasionales, hasta enfermedades de alta importancia médica y epidemiológica (Patterson, Sammon, & Garg, 2016). En efecto, el dramático surgimiento y resurgimiento de enfermedades arbovirales representa una amenaza seria a la salud pública (Young, 2018). El Virus del Dengue (DENV), por ejemplo, infecta alrededor de 50 millones de personas cada año en el mundo, de los cuales aproximadamente 25 000 terminan siendo casos fatales (Jing & Wang, 2019). Por otra parte, a pesar de que el Virus del Chikungunya (CHIKV) causa epidemias en intervalos irregulares, en la última década se han registrado aproximadamente 4 millones de casos de infecciones por CHIKV en todo el mundo. Así mismo, otros arbovirus como el Virus del Zika (ZIKV), el Virus de la Fiebre Amarilla (YFV), y el Virus del Nilo Occidental (WNV) suman millones de infecciones a nivel mundial cada año (Badawi et al., 2018; Pierson & Diamond, 2020).

Considerando los datos epidemiológicos presentados, es de interés preguntarse cuáles son las estrategias de los arbovirus para infectar y causar enfermedad a los seres humanos, con una eficacia que puede resultar en brotes epidémicos. En términos generales, el éxito de las infecciones virales depende de tres factores: la tasa de replicación, la tasa de propagación y la respuesta inmune del hospedero (Ye, Zhu, Fu, Chen, & Cao, 2013). Este último componente, constituye la barrera defensiva del organismo contra las infecciones virales; sin embargo, como consecuencia de la presión selectiva, los arbovirus han desarrollado estrategias de evasión para infectar al hospedero y secuestrar los mecanismos celulares a su beneficio (Miorin, Maestre, Fernandez-Sesma, & García-Sastre, 2017; tenOever, 2016).

En la actualidad, aquellos mecanismos de evasión del sistema inmune, sobre todo de la inmunidad innata, son objeto de estudio para el desarrollo de estrategias terapéuticas que estimulan la respuesta inmunológica y prevengan o reduzcan futuras enfermedades graves causadas por arbovirus (Y. Wang, Ling, Zhang, & Marin-Lopez, 2022).

3.1.2.1. Mecanismos de evasión inmune innata de los arbovirus.

A. Formación de complejos de replicación viral.

La manipulación de compartimentos intracelulares es una de las principales estrategias de los arbovirus para evadir el sistema inmune y promover la replicación de su genoma y el ensamblaje de los viriones (Novoa et al., 2005). En el caso de los flavivirus, estos promueven modificaciones en el retículo endoplasmático para la formación de complejos de replicación viral (Romero-Brey & Bartenschlager, 2016). Estas alteraciones dan origen a diferentes

estructuras entre las cuales se encuentran los paquetes de vesículas, las membranas contorneadas y vesículas de membrana (Rothan & Kumar, 2019). Como se muestra en la Figura 3.1.3, se ha reportado que las proteínas NS1, NS2A, NS4A y NS4B de DENV incrementan el área de superficie y provocan invaginaciones en el retículo endoplasmático (Arakawa & Morita, 2019; Paul & Bartenschlager, 2015). Adicionalmente, se ha propuesto que la proteína NS2A también participa en la formación de los complejos de replicación viral (Klema, Padmanabhan, & Choi, 2015; S. Miller, Kastner, Krijnse-Locker, Bühler, & Bartenschlager, 2007). En estos, los flavivirus replican su material genético y almacenan las proteínas virales evitando que los PRRs del hospedero los reconozcan (Arakawa & Morita, 2019; van den Elsen, Quek, & Luo, 2021). Posteriormente, varias réplicas de la proteína C se dirigen hacia gotas lipídicas donde son almacenadas hasta su transporte para el empaquetamiento del genoma viral (Paul & Bartenschlager, 2015; Samsa et al., 2009; Sotcheff & Routh, 2020).

En otra instancia, el virus de la rubeola, perteneciente a los alfavirus, modifica membranas de endosomas y lisosomas para la formación de vacuolas citopáticas donde ocurre la replicación viral (Fontana et al., 2007). De manera similar, la cepa WNV_{KUN} forma estructuras denominadas membranas contorneadas, matrices paracristalinas o paquetes de vesículas (Gillespie, Hoenen, Morgan, & Mackenzie, 2010). En el caso de las primeras dos estructuras, éstas surgen de modificaciones en el retículo endoplasmático rugoso ocasionadas por acción de NS4A, mientras que los paquetes de vesículas se forman a partir del aparato de Golgi (Roosendaal, Westaway, Khromykh, & Mackenzie, 2006).

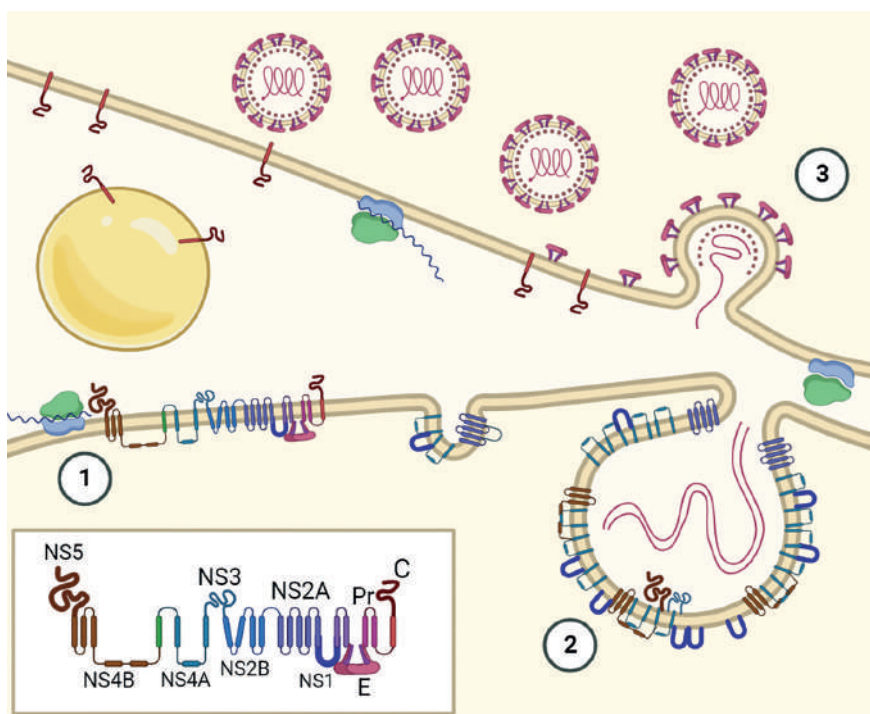


Figura 3.1.3. Formación de complejos de replicación viral en Flavivirus. 1) En la membrana del retículo endoplasmático rugoso, el material genético del virus es traducido a una poliproteína que posteriormente es digerida por proteasas virales y celulares. 2) Las proteínas no estructurales NS1, NS2A, NS4A y NS4B modifican la membrana del retículo endoplasmático generando invaginaciones que posteriormente dan origen a los complejos de replicación viral. En estos, se establecen NS5 y NS3 para la replicación del material genético viral. 3) Se ensamblan las partículas virales en conjunto con las proteínas envoltura (E) y cápside (C), estas últimas transportadas por las gotas lipídicas. Diseñado con BioRender.com.

El virus Bunyamwera (BUNV), perteneciente a los Bunyavirales, induce la formación de estructuras tubulares derivadas de la membrana del aparato de Golgi para ensamblar el complejo de replicación viral empleando la actina y la proteína NSm (Fontana, López-Montero, Elliott, Fernández, & Risco, 2008). Posteriormente, en el aparato de Golgi se llevaría a cabo el ensamblaje viral y la maduración estructural que es posible gracias al pH bajo y a la presencia de enzimas específicas (Salanueva et al., 2003).

B. Modificaciones en el material genético viral

El material genético de los flavivirus puede sufrir modificaciones para evadir la respuesta inmune celular. La actividad metiltransferasa de NS5 de DENV y WNV está asociada a la metilación del penúltimo nucleótido 5' del ARN viral en la posición 2'-OH, para que este imite a los ARNm celulares (Tremblay, Freppel, Sow, & Chatel-Chaix, 2019). Con esta modificación, la familia de proteínas producidas por interferón con repeticiones de tetratricopéptido (IFIT) no pueden secuestrar el ARN viral para impedir su traducción (Daffis et al., 2010).

Por otra parte, la exoribonucleasa celular XRN1 es capaz de degradar parcialmente el ARN viral, generando segmentos pequeños de ARN flaviviral (pfARN), que contribuyen a efectos citopáticos, interrumpen la respuesta inmune del huésped y promueven la replicación viral (W. C. Ng, Soto-Acosta, Bradrick, Garcia-Blanco, & Ooi, 2017). Los pfARNs se forman durante la infección por MVE, JEV, WNV, YFV, DENV y ZIKV, antagonizando la respuesta inmune innata mediada por el IFN-I y RIG-I (Cumberworth et al., 2017; Slonchak et al., 2022). Esto le confiere una ventaja a los flavivirus para evitar su reconocimiento por RIG-I, limitando así posteriores interacciones con la proteína adaptadora de señalización mitocondrial antiviral (MAVS) (Manokaran et al., 2015; Schuessler et al., 2012; Tremblay et al., 2019). Adicionalmente, se ha encontrado que este ARN subgenómico se une a la proteína celular TRIM25, afectando la señalización posterior y la producción de IFN-I, como se muestra en la Figura 3.1.4 (Manokaran et al., 2015). Los pfRNAs también pueden bloquear eficientemente el silenciamiento genético viral por acción del ARN de interferencia (Schnettler et al., 2012).

C. Inhibición de la producción de IFN-I

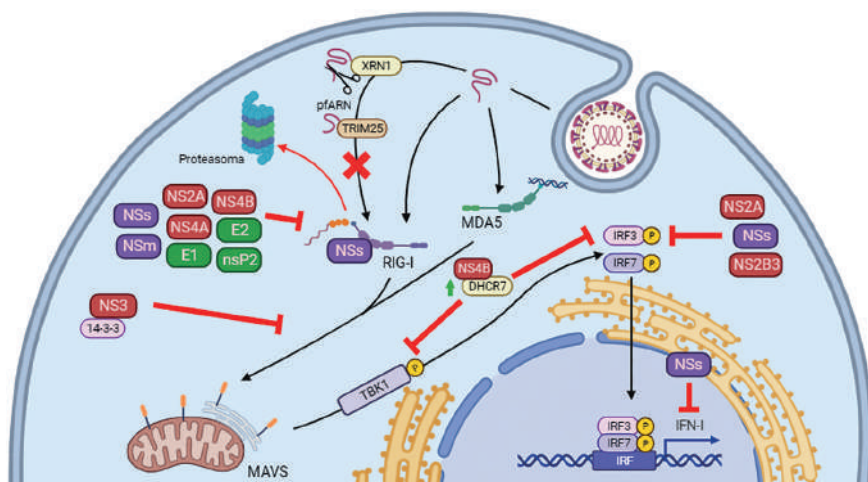


Figura 3.1.4. Inhibición de la producción de IFN-I. Con el ingreso del arbovirus en la célula, se libera el material genético viral y se degrada por la enzima XRN1 en pfARN, los cuales afectan la señalización de TRIM25 y la señalización subsiguiente. Por otra parte, a pesar del reconocimiento viral por parte de RIG-I y MDA5, las proteínas no estructurales de flavivirus (rojo), alfavirus (verde) y bunyavirales (morado) bloquean la señalización de RIG-I con MAVS lo cual inhibe la producción de IFN-I. Además, la proteína de flavivirus NS3 se liga a las proteínas de la familia 14-3-3 lo que retiene a estos receptores en el citoplasma impidiendo su traslocación hacia la mitocondria. A nivel del IRF-3, la proteína NS4B promueve la expresión de DHCR7 el cual inhibe la fosforilación de TBK1 y IRF3. Diseñado con BioRender.com.

Los arbovirus tienen mecanismos moleculares específicos para contrarrestar la producción de IFN-I (IFN- α/β), a través de la inhibición de las vías de señalización de los PRRs (Cumberworth et al., 2017). En el caso de los flavivirus, las proteínas NS2A, NS4A y NS4B bloquean la señalización de la vía RIG-I y su posterior interacción con MAVS, lo que suprime la activación de IRF3 y bloquea la producción de IFN- β (Dalrymple, Cimica, & Mackow, 2015; He et al., 2016; Zeng et al., 2023). La proteína NS4B de ZIKV induce la expresión de la enzima del metabolismo de colesterol, DHCR7, lo cual suprime la fosforilación de TBK1 y IRF3 (W. Chen et al., 2023). Un estudio detallado del mecanismo de inhibición de la respuesta inmune innata antiviral por ZIKV, demostró que la proteína viral NS3 imita las secuencias de unión de las proteínas 14-3-3, necesarias para la translocación de RIG-I y MDA5 a la

mitocondria y, por lo tanto, bloquea el señalamiento intracelular que lleva a la producción de IFN (Fig. 4) (Riedl et al., 2019).

Para los alfavirus, se ha observado que las proteínas nsP2, E1 y E2 de CHIKV antagonizan la activación de las vías de señalización de IFN- β (Y. Liu, Yuan, & Zhang, 2022). Mientras que, en los *Orthobunyavirus* (BUNV, LACV y SBV) y *Phlebovirus* (RVFV), pertenecientes al orden Bunyavirales, se ha propuesto que las proteínas encargadas de bloquear la producción de IFN-I son NSs y NSm (Eifan, Schnettler, Dietrich, Kohl, & Blomström, 2013; Elliott, 2014; Leventhal et al., 2021). En el caso particular del TOSV, se ha evidenciado que la proteína NSs promueve la degradación de RIG-I mediada por el proteasoma y previene la dimerización de IRF-3 (Gori Savellini et al., 2011; Gori-Savellini, Valentini, & Cusi, 2013).

D. Restricción de la vía cGAS-STING

Durante la infección con algunos arbovirus, las proteínas virales ocasionan estrés en la mitocondria, lo cual libera ADNmt que es reconocido por la vía de la enzima cGAS (Aguirre et al., 2017; West et al., 2015). Esta línea de defensa celular deriva en la producción de STING, compuesto que eventualmente provocan la activación de las quinasas de IRF3 y la producción de IFN-I (Decout et al., 2021).

En los alfavirus, las proteínas nsP1, nsP2, nsP4 y C promueven la degradación de cGAS en los lisosomas (Y. Liu et al., 2022). Además, la proteína nsP1 de CHIKV impide la dimerización de STING, inhibiendo su posterior señalización y respuesta antiviral (Webb et al., 2020). Mientras que en flavivirus, se ha reportado que la proteína NS2B de DENV bloquea el sensor cGAS y promueve su degradación en el lisosoma, evitando la producción de cGAMP y la activación de STING (Aguirre et al., 2017). Además, recientemente se demostró que la proteasa NS2B3 de DENV corta la enzima cGAS en una región N- y C-terminal; la región N-terminal mantiene completa su capacidad de interacción con el ADN de cadena doble, pero sin actividad enzimática, compitiendo con la enzima completa cGAS y la parte C-terminal remanente, resultando en el bloqueo de señalización a través de STING, lo cual antagoniza la activación de TBK1/IKKe y la fosforilación de IRF3 (Bhattacharya et al., 2023; Cumberworth et al., 2017). En el caso de ZIKV, la proteína NS1 inhibe la degradación de la caspasa-1 lo cual provoca la escisión de cGAS y promueve la activación del inflammasoma NLRP3; en ambos casos, se reduce la producción de IFN-I (Figura 3.1.5) (Zheng et al., 2018).

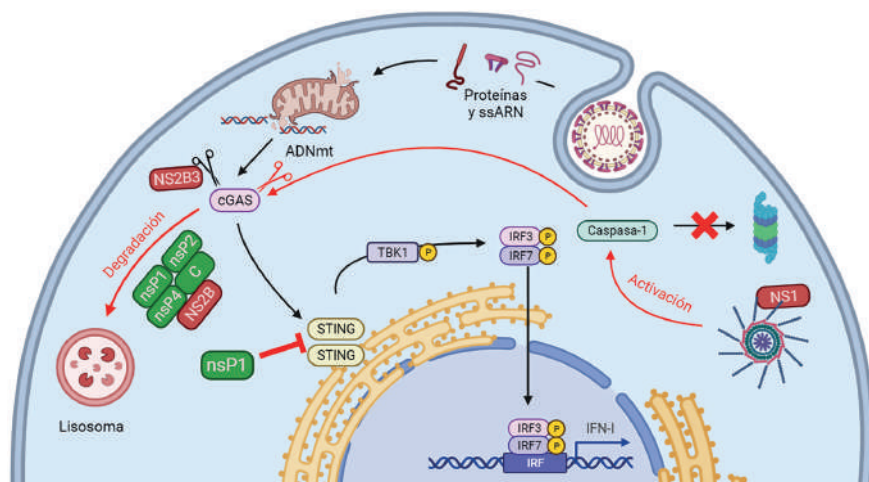


Figura 3.1.5. Interferencia con la vía cGAS-STING. La acumulación de proteínas en los alrededores de la mitocondria ocasiona estrés celular lo cual deriva en la liberación del ADN mitocondrial que es reconocido por cGAS estimulando la producción de IFN-I. En el caso de DENV, la proteína NS1 promueve la formación de inflammasomas que activan la caspasa-1 que corta a cGAS al igual que la proteasa NS2B3. Por otra parte, las proteínas de alfavirus (en verde) y la proteína NS2B de flavivirus estimulan la degradación de cGAS en los lisosomas. Adicionalmente, nsP1 de CHIKV inhibe la dimerización de STING y su señalización para la producción de IFN-I. Diseñado con BioRender.com.

E. Inhibición de la señalización de IFN-I.

Como se observa en la Figura 6, la señalización por IFN-I activa la transcripción de genes antivirales mediante la vía JAK-STAT (Philips et al., 2022). Para la activación de esta vía se requiere la fosforilación de STAT-1, un proceso que es inhibido por las proteínas NS2A, NS4A y NS4B de flavivirus, resultando en la retención de STAT-1 en el citoplasma (Fanunza et al., 2021; Muñoz-Jordán et al., 2005). Otro mecanismo de inhibición de la vía JAK-STAT lo realiza la proteína viral NS5, que promueve la degradación de STAT-2, lo que evita la formación del complejo ISGF3, esencial para la transcripción de genes inducidos por IFN-I (ISGs) (Miorin et al., 2017; Thurmond, Wang, Song, & Hai, 2018). Por otro lado, los alfavirus y Bunyavirales bloquean la fosforilación y heterodimerización de STAT-1 y STAT-2 mediante las proteínas nsP1 y NSs, respectivamente (Y. Liu et al., 2022; X. Wang, Yuan, Liu, & Zhang, 2022). De similar manera, se ha reportado que la proteína NS del Virus SFTS (SFTSV), pero no del Virus de Uukuniemi (UUKV), inhiben la señalización de IFN-I

y III, previniendo la fosforilación de STAT-2 y STAT-1 (Fares & Brennan, 2022; Feng, Deng, Hu, Wang, & Ning, 2019). Ambas proteínas NS provocan la relocalización de los complejos STAT-1 y STAT-2, en cuerpos de inclusión viral Figura 3.1.6.(Feng et al., 2019; Rezeli et al., 2017).

Los arbovirus también pueden bloquear la señalización de IFN, interfiriendo en la expresión de su receptor. La proteína NS5 de los flavivirus WNV y TBEV puede adherirse a prolidasa (PEPD), enzima requerida para la maduración de IFNAR1, reduciendo su exposición en la superficie celular y, por lo tanto, antagoniza la señalización de IFN-I (Lubick et al., 2015). Por otra parte, JEV induce la activación del receptor del factor de crecimiento epidérmico en células endoteliales microvasculares cerebrales, lo que lleva a la supresión de la señalización de IFN-I (Y.-G. Zhang et al., 2022).

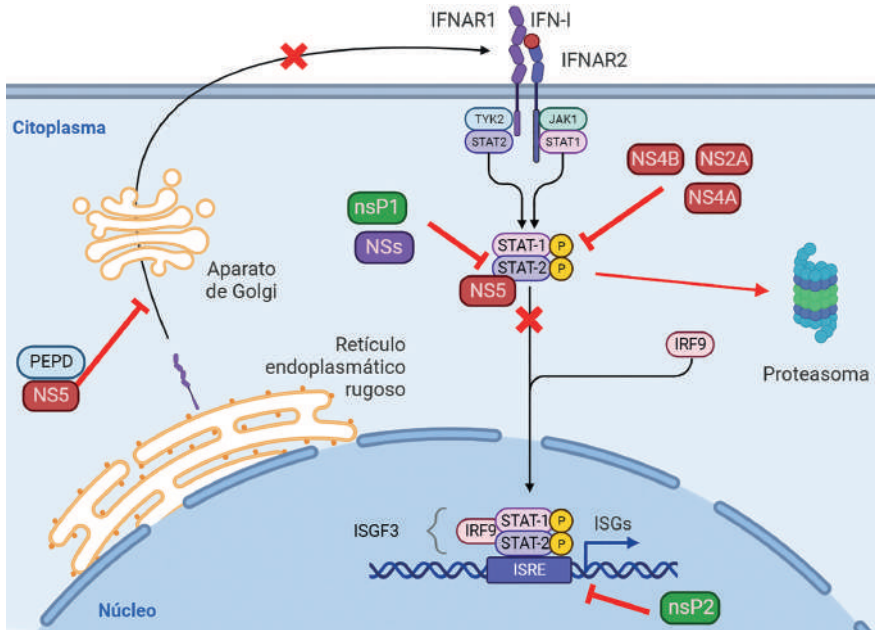


Figura 3.1.6. Inhibición de la vía JAK-STAT. El IFN-I es reconocido por los receptores IFNAR1 e IFNAR2 lo cual deriva en la transcripción de genes inducidos por IFN-I. Las proteínas de flavivirus (rojo), alfavirus (verde) y bunyvirales (morado) inhiben la fosforilación de STAT-1 y STAT-2, y su heterodimerización lo cual evita la formación del complejo ISGF3 necesario para la expresión genética. Además, la proteína flaviviral NS5 se une al STAT-2 promoviendo su degradación en el proteasoma. Asimismo, esta proteína se une a la prolidasa (PEPD) bloqueando la traslocación de IFNAR1 hacia la membrana celular. Diseñado con BioRender.com.

F. Evasión inmunológica del sistema de complemento

El sistema complemento está formado por muchas proteínas plasmáticas que juegan un papel importante en la defensa innata y complementa la acción de los anticuerpos. CHIKV es capaz de inactivar la proteína de complemento C3b, clave para la opsonización del patógeno y para la eventual formación del Complejo MAC, en parte por la presencia de una proteína similar al factor-I (Nag et al., 2020). En el caso de los flavivirus la principal proteína que antagoniza la activación de complemento es NS1 (Avirutnan, Mehlhop, & Diamond, 2008; Mellors, Tipton, Longet, & Carroll, 2020). Esta proteína viral puede atenuar la activación de las tres vías del sistema de complemento: la clásica, la de lectina-manosa y la alternativa (Jonas N. Conde, Silva, Barbosa, & Mohana-Borges, 2017). Adicionalmente, en células infectadas con WNV se ha evidenciado que NS1 se une al factor H y esto disminuye la deposición de C3b, C5b-9 y MAC en las superficies de la membrana (Chung et al., 2006; S. Zhang et al., 2023). De igual manera, NS1 de DENV, WNV y YFV forma el complejo NS1-H reduciendo la deposición de C4b, que regula tanto la vía clásica como la de lectina-manosa (Avirutnan et al., 2011). Además, NS1 también impide la formación del poro lítico al reclutar la vitronectina e inhibe la polimerización de C9 (Figura 3.1.7) (Jonas Nascimento Conde et al., 2016).

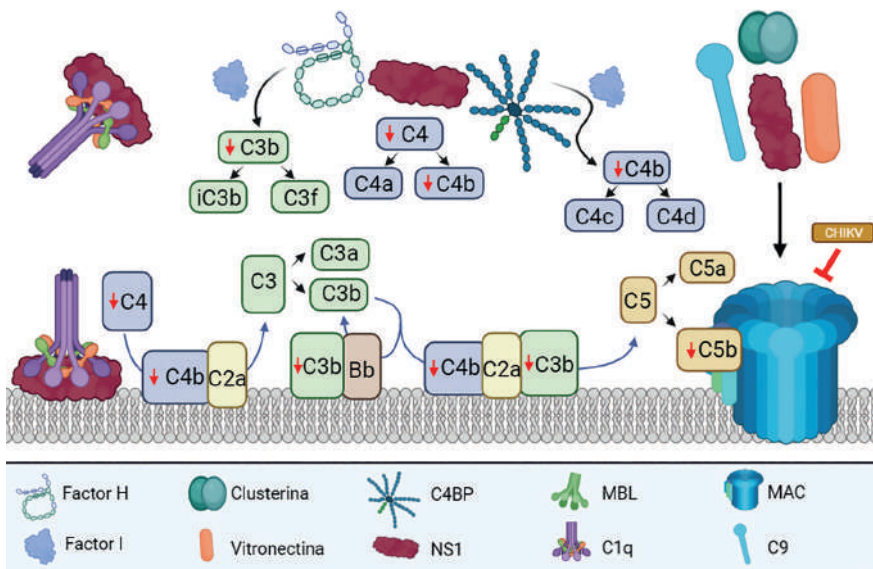


Figura 3.1.7. Activación del sistema de complemento y evasión de los arbovirus. En Flavivirus, NS1 se une a C1q y C4BP promoviendo la formación de C4c y C4d impidiendo que C4b sea traslocado a la membrana. Asimismo,

NS1 también se liga con el factor H formando C3b inactivado y C3f. Ambos procesos regulan negativamente los complejos C3 convertasa y C5 convertasa, los cuales se requieren para la formación del MAC. Finalmente, NS1 y un factor no identificado en CHIKV inhiben directamente la formación del complejo del MAC. Diseñado con BioRender.com.

G. Supresión de la transcripción y traducción del hospedero

Otra estrategia de los arbovirus para antagonizar la respuesta inmune del huésped es modificar la transcripción celular a través de la degradación de componentes clave para la síntesis de ARNm o mediante el bloqueo de los poros nucleares.

En DENV, la proteína C se une a las histonas H2A, H2B, H3 y H4, lo cual inhibe la formación de nucleosomas (Colpitts, Barthel, Wang, & Fikrig, 2011). Durante las etapas iniciales de infección con JEV, se producen modificaciones a nivel epigenético que modulan la expresión de moléculas proinflamatorias, como las citoquinas y quimiocinas (Adhya, Dutta, Kundu, & Basu, 2013).

En los alfavirus (CHIKV, SINV y SFV) y Buyanvirales (LACV), las proteínas nsP2 y NSs respectivamente, pueden inhibir la transcripción celular al inducir la ubiquitinación y degradación de RPB1, una subunidad catalítica de la ARN polimerasa (ARN pol) II que determina el inicio y extensión del ARNm (Akhrymuk, Kulemzin, & Frolova, 2012; Y. Liu et al., 2022). Además, en los *Orthobunyavirus*, a pesar de que RIG-I reconozca la infección y active IRF-3, la proteína NSs se dirige hacia la ARN pol II para inhibir la fosforilación del residuo serina 2 del dominio carboxiterminal, lo cual regula negativamente la síntesis de ARNm, incluyendo la transcripción de IFN (Eifan et al., 2013; Elliott, 2014; Thomas et al., 2004).

En VEEV y EEEV, se ha reportado que la proteína C inhibe la producción de ARNm y modula la formación de un complejo tetramérico con el receptor de exportación nuclear CRM1 y la importina α/β que se acumula en los poros nucleares y bloquea la importación de moléculas entre el citoplasma y el núcleo (Atasheva, Fish, Fornerod, & Frolova, 2010; Garmashova et al., 2007). De manera similar, en el caso de la familia *Rhabdoviridae*, se ha reportado que el VSV bloquea el tráfico nucleocitoplasmático de los ARNm del huésped al adherirse a la nucleoporina nup98 (Kobbe et al., 2000).

Los mecanismos de traducción del huésped también son modificados por la infección de arbovirus, para evadir la detección y acción del sistema inmune.

Por ejemplo, la infección por el flavivirus TBEV regula negativamente la transcripción de la ARN pol I, afectando los ARNr 18S y 28S y su precursor, el pre-ARNr 45-47S, lo cual reduce los ribosomas y la síntesis proteica (Selinger

et al., 2022, 2019). Asimismo, en la infección con JEV se ha evidenciado que la proteína C se une al factor B23 lo cual podría interferir con la biogénesis de ribosomas (Tsuda et al., 2013).

Los arbovirus también pueden modular la expresión de proteínas, por ejemplo, aquellas supresoras de señalamiento de citoquinas 1 y 3 (SOCS1 y SOCS3). En DENV, ZIKV y YFV se ha visto una regulación negativa de SOCS1, mientras que en JEV también se reduce la síntesis de SOC3 lo cual provoca cambios en la vía de señalización JAK-STAT, inhibiendo la liberación de citoquinas/quimiocinas proinflamatorias (Kundu, Dutta, Nazmi, & Basu, 2013; Yakass, Franco, & Quaye, 2020). En el caso de los alfavirus, la sobreexpresión de nsP2 de CHIKV inhibe los factores de transcripción ATF4 y bloquea la traducción generalizada del huésped (Fros et al., 2015). Por el contrario, durante la expresión de nsP4 de CHIKV, se suprime la fosforilación de eIF2 α y esto asegura la traducción de proteínas virales (Rathore, Ng, & Vasudevan, 2013).

H. Inhibición de la vía ARNi

El ARN de interferencia, ARNi, es un mecanismo de defensa celular basado en el silenciamiento genético que se activa en respuesta a la presencia de ARN viral de doble cadena (Farrell, 2023). Sin embargo, los arbovirus han desarrollado diversas estrategias para inhibir esta vía.

En el caso de flavivirus, los pfARN con regiones no codificantes de la región 3', eficientemente suprimen las vías de ARNi en células humanas como se mencionó en la sección "Modificaciones en el material genético" (Schnettler et al., 2012). Además, se ha reportado que la infección por DENV y YFV regula negativamente los genes que codifican los componentes del sistema ARNi: Dicer, Drosha, Ago1 y Ago2; y como consecuencia, mejora la replicación viral (Kakumani et al., 2013; G. H. Samuel, Wiley, Badawi, Adelman, & Myles, 2016). Adicionalmente, la proteína NS4B de DENV inhiben la actividad de Dicer, una enzima que degrada el ARN viral de doble cadena para generar ARN de interferencia pequeños denominados siARN o viARN (Green, Beatty, Hadjilaou, & Harris, 2014; Obbard, Gordon, Buck, & Jiggins, 2009; Zmurko, Neyts, & Dallmeier, 2015).

De similar manera, el alfavirus SFV suprime la vía ARNi debido a la unión entre la proteína C y el ARN de doble cadena para bloquear ambas digestiones provocadas por Dicer y RISC (W.-X. Li & Ding, 2022; Qian et al., 2020). Además, las proteínas nsP2 y nsP3, conservadas en alfavirus, se asocian con los siARN y miARN derivados de esta digestión y evitan la acción del complejo RISC (Figura 3.1.8) (Mathur et al., 2016).

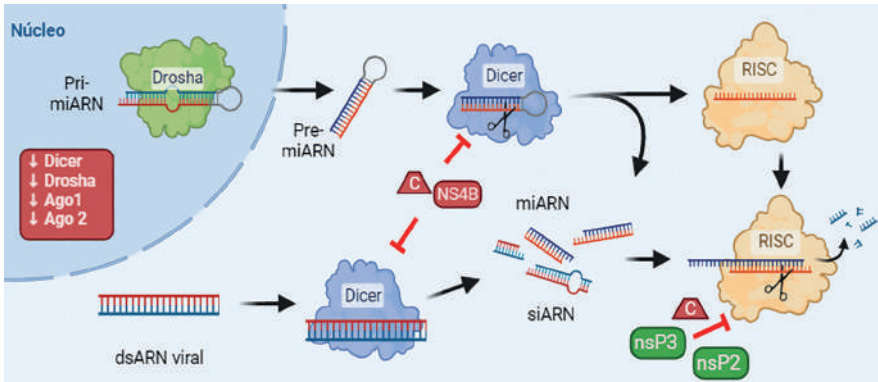


Figura 3.1.8. Evasión arboviral del silenciamiento genético. Respectivamente, en rojo y verde se muestran las proteínas de Flavivirus y Alfavirus capaces de inhibir la digestión de los fragmentos de ARN viral por DICER y RISC. Además, en el núcleo se observa la regulación negativa de los genes que forman parte del mecanismo ARNi en infecciones por Flavivirus. Diseñado con BioRender.com.

I. Manipulación de la apoptosis y la autofagia

La apoptosis es un proceso de muerte celular programada que mantiene la homeostasis celular al eliminar las células infectadas por patógenos (Pan, Cheng, Wang, Yin, & Jia, 2021). La autofagia, por otro lado, puede regular la apoptosis mediante el procesamiento de caspasas y contribuye a este proceso mediante la degradación de los orgánulos vitales (Mukhopadhyay, Panda, Sinha, Das, & Bhutia, 2014). Dado aquello, es importante destacar que determinados virus tienen la capacidad de secuestrar la autofagia como andamio para la replicación viral y escape del sistema inmunológico, a través de componentes como el autofagosoma, el anfisoma y el autolisosoma (Panyasrivani, Khakpoor, Wikan, & Smith, 2009). En consecuencia, estos también pueden modular la vía apoptótica (Mehrbood et al., 2019).

Algunos arbovirus inducen la apoptosis para facilitar la liberación de nuevas partículas virales. En el caso de los flavivirus, DENV participa en la regulación positiva de la autofagia dependiente de PI3K por acción de NS4A y también tiene funciones pro-apoptóticas mediadas por las proteínas C y M (Heaton & Randall, 2011; McLean, Wudzinska, Datan, Quagliano, & Zakeri, 2011; Pan et al., 2021). Asimismo, se ha evidenciado que las proteínas C, NS3A y NS3B de WNV promueven las vías de apoptosis intrínseca y extrínseca, mientras que en YFV provoca un aumento de la expresión de caspasa-3 y caspasa-7, lo que deriva en la apoptosis (Holanda, Casseb, Quaresma, Vasconcelos, &

Cruz, 2019; Pan et al., 2021). De manera homóloga, la infección con CCHFV, perteneciente a los Bunyavirales, está asociada a la vía extracelular de la apoptosis y específicamente se ha reportado un aumento de las proteínas pro-apoptóticas Bax y HRK (Rodrigues, Paranhos-Baccalà, Vernet, & Peyrefitte, 2012). En HAZV se ha reportado que NSs altera el potencial de membrana mitocondrial y activa la apoptosis mediante la vía intrínseca (Barnwal, Karlberg, Mirazimi, & Tan, 2016). Además, en el caso de SFTSV, CEV y LACV, la proteína NSs promueve la apoptosis mediada por caspasa por mimetismo molecular (S. Liu et al., 2023; Vasudevan & Don Ryoo, 2015).

Respecto a la autofagia, en los flavivirus se promueve la lipofagia lo cual induce la formación de los complejos de replicación viral y el ensamblaje de viriones (Lan et al., 2023). Específicamente en la infección con JEV se produce el aumento de autofagia en los astrocitos y la apoptosis neuronal como consecuencia de la interacción de la proteína NS4B con la vía PERK-ATF4-CHOP (Tavčar Verdev et al., 2022; Q. Wang et al., 2019). Respecto a los alfavirus, la proteína E de CHIKV induce el aumento de formación de autofagosomas y la apoptosis en células epiteliales al inducir la vía IRE1a-XBP-1, lo cual facilita la liberación y diseminación del virus a células vecinas (Joubert et al., 2012; Krejbich-Trotot, Denizot, et al., 2011; Krejbich-Trotot, Gay, et al., 2011).

En contraste a lo antes mencionado, otros arbovirus han desarrollado estrategias para inhibir estos mecanismos y prolongar la supervivencia celular (Mehrbood et al., 2019). Respecto a la apoptosis, las proteínas NS5 y M de los flavivirus ZIKV y DENV2 inhiben la apoptosis al bloquear la vía de la caspasa, permitiendo así que el virus se replique en un ambiente celular estable, mientras que en los Bunyavirales RVFV y BUNV esto es ocasionado por la proteína NSs (Mehrbood et al., 2019; Pan et al., 2021, p. 20). Por otra parte, se ha reportado la inhibición de la autofagia en infecciones por WNV, lo cual promueve la acumulación de agregados proteicos y el desarrollo de enfermedades neurológicas (Kobayashi et al., 2020). Mientras que en el caso de los bunyavirales, la proteína NSs reduce la autofagia al unirse con la proteína p62, evitando su participación en la formación de autofagosomas (Cyr et al., 2015).

Algunas estrategias más relevantes que presentan algunos virus de importancia para la salud humana incluyen al Virus del Dengue, siendo la proteína NS2B/NS3 clave por degradar STING, un adaptador clave en la señalización del interferón. Además, NS5 bloquea la fosforilación de STAT2. En el Virus Zika se encuentra la proteína NS5 que también degrada STAT2, inhibiendo la acción de los interferones tipo I, y finalmente el Virus Chikungunya puede modelar

la respuesta inflamatoria mediante la inducción de citocinas antiinflamatorias y la interferencia en la actividad de PRRs. La evasión de la inmunidad innata por parte de los arbovirus contribuye a una mayor replicación viral, severidad clínica y persistencia en ciertos tejidos. Estos mecanismos también representan barreras importantes para el desarrollo de vacunas y terapias antivirales eficaces. Comprender los mecanismos moleculares de evasión permite identificar dianas terapéuticas potenciales y desarrollar estrategias de inmunomodulación.

3.1.2.2. Arbovirus en Ecuador

Históricamente, las enfermedades arbovirales han sido un factor de preocupación para la salud pública en Ecuador (Sippy, Lippi, Stewart Ibarra, & Ryan, 2020). La presencia de estas enfermedades en el territorio ecuatoriano está ligada a la variedad de entornos y situaciones que favorecen la transmisión de arbovirus de alta relevancia epidemiológica (Stewart Ibarra et al., 2013). Por un lado, la diversidad geográfica y climática de Ecuador permite el albergue de especies de mosquitos como *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*, conocidas por ser vectores competentes de algunos *Flavivirus* como el DENV, ZIKV, y YFV, y *Alfavirus* como CHIKV y MAYV (Pereira, Carvalho, Mendonça, Rocha, & Moreira, 2020; Ponce, Morales, Argoti, & Cevallos, 2018; Souza-Neto, Powell, & Bonizzoni, 2019; Stewart Ibarra et al., 2013; Vega-Rúa, Zouache, Girod, Failloux, & Lourenço-de-Oliveira, 2014). Por otro lado, diversos factores socioeconómicos, administrativos y culturales, contribuyen al control ineficaz de estos vectores, favoreciendo su propagación y establecimiento en el territorio ecuatoriano (Reyes Baque, Valero Cedeño, Véliz Castro, & Merchán Villafuerte, 2019). Además, la falta de vacunas y tratamientos efectivos contribuyen a las epidemias de este tipo de enfermedades infecciosas en el país.

En esta sección se hablará sobre la historia y epidemiología clínica de los arbovirus de mayor relevancia para la salud humana en el territorio ecuatoriano. También, se abordarán los métodos de diagnóstico de enfermedades arbovirales que actualmente se utilizan en el país.

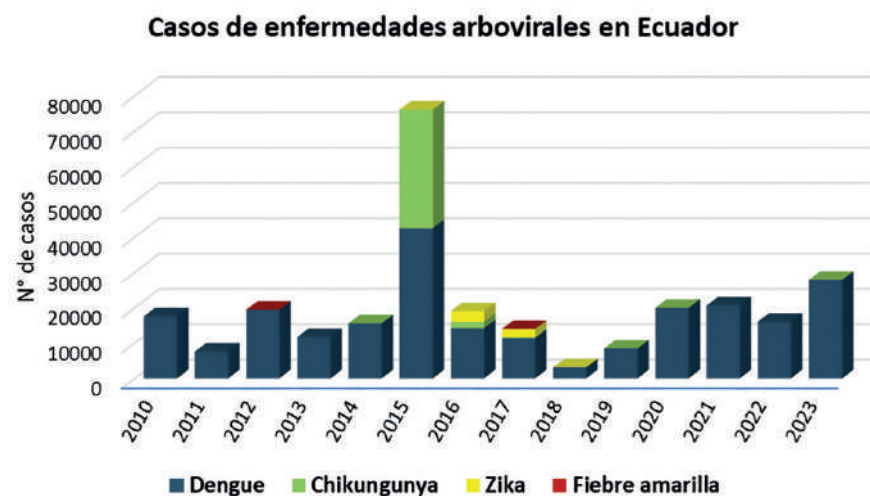


Figura 3.1.8. Casos de enfermedades arbovirales en Ecuador

3.1.2.2.1 Historia y epidemiología clínica

- **Virus de la fiebre amarilla**

La fiebre amarilla, es una enfermedad infecciosa provocada por el YFV. En la mayoría de los casos, esta enfermedad se presenta de forma asintomática o con síntomas leves como fiebre, dolor de cabeza, dolor muscular, pérdida de apetito y náuseas (OMS, 2023) . De estos casos, aquellos que avanzan a una fase crítica (15-25%) pueden llegar a presentar fallo renal y hepático, sangrado por los ojos, nariz y/o boca, ictericia, dolor abdominal crónico y presentan orina de color oscuro (Monath, 2001; Quaresma et al., 2007). Según datos de la OMS, la mitad de los pacientes que entran a esta fase crítica, mueren entre los 7 y 10 días posteriores al inicio de los síntomas (OMS, 2023).

En Ecuador, el primer caso de fiebre amarilla fue reportado en la ciudad portuaria de Guayaquil en el año 1740 (Parks & Nuernberger, 1943). A partir de ese año, hasta el año 2000, el YFV provocó varios brotes epidémicos en Ecuador, muchos de los cuales fueron brotes pequeños y aislados (PAHO/WHO, 2023b; Parks & Nuernberger, 1943). La epidemia de fiebre amarilla más relevante de este período se registró desde septiembre de 1842 hasta diciembre de 1843, en la ciudad de Guayaquil, donde se reportaron 8 500 casos (85% de la población) de fiebre amarilla y 2 454 muertes (Aroca, 2002).

Dado estos antecedentes y el peligro latente de grandes brotes de fiebre amarilla, en 1906, Ecuador firmó un convenio internacional de saneamiento, el cual, tenía como objetivo principal la lucha contra la fiebre amarilla, peste bubónica y cólera (Pinault & Hunter, 2012). Posteriormente, en la década de los 50s, en Ecuador se empezaron campañas de erradicación de *A. aegypti*, vector por excelencia del YFV y otros arbovirus. Como resultado, en 1958, el Ecuador recibió una certificación internacional de territorio libre de *A. aegypti* (Gutiérrez, 2005). Sin embargo, pese a los esfuerzos realizados, esta especie de mosquito reapareció en el territorio ecuatoriano en 1979 (Álava Alprecht, Mosquera Martínez, Mosquera Herrera, Vargas Bosques, & Real Cotto, 2005). Esto impulsó campañas de vacunación contra fiebre amarilla en las décadas de los 80 y 90s. Esta vacuna consistió del virus atenuado, cepa 17D, desarrollada en 1930, la cual sigue siendo utilizada hasta la actualidad (Sippy et al., 2020). En el 2009, el Ecuador implementó la vacunación contra la fiebre amarilla como parte del calendario de vacunación infantil, con énfasis en áreas enzoóticas (Calle-Chililinga, 2019). Desde entonces, en el Ecuador solo se han reportado 1 caso aislado en 2012 y 3 en el 2017. Estos últimos casos, se registraron en personas no vacunadas (PAHO/WHO, 2023b).

Desafortunadamente, a partir del 2017, la cobertura de vacunación contra la fiebre amarilla en niños, ha disminuido progresivamente, siendo más evidente durante la pandemia de COVID-19, alcanzando al rededor del 70% de cobertura de niños vacunados en el 2021, es decir 20% menos que en el 2017 (Ministerio de Salud Pública, 2022; PAHO/WHO, 2023b). Por otra parte, a nivel regional, se siguen registrando casos de fiebre amarilla. En Brasil, por ejemplo, en el periodo del 2015-2021 se reportaron 2 289 casos (PAHO/WHO, 2023a). En Perú, desde el 2016 hasta el 2022 se reportaron 130 casos de esta enfermedad (PAHO/WHO, 2023c). Debido a este escenario epidemiológico regional, el Ministerio de Salud Pública (MSP) del Ecuador continúa promoviendo la vacunación contra Fiebre Amarilla en el país, especialmente en las provincias amazónicas y Esmeraldas, consideradas zonas de riesgo. En efecto, en noviembre del 2023 el MSP recibió una donación de 290 000 dosis de la vacuna contra la fiebre amarilla por parte del Gobierno de Corea y la Organización Panamericana de la Salud (Serra & Plaza, 2023).

- **Dengue**

El dengue es la enfermedad arboviral con mayor incidencia en el Ecuador. Desde su introducción al territorio ecuatoriano, el dengue ha mostrado un comportamiento endémico-epidémico, cuyos brotes epidémicos coinciden con las épocas lluviosas y alcanzan una amplia distribución geográfica en el país (Figura 3.1.9) (Andrade Mejia, Cañizares Fuentes, & Ordóñez Ordóñez,

2023). En su ciclo urbano, el DENV es transmitido principalmente por los mosquitos *A. aegypti* y *A. albopictus*. Esta enfermedad afecta de manera desproporcionada a las poblaciones vulnerables y de bajos recursos, pues desafortunadamente, sus condiciones de vida (almacenamiento inadecuado de agua, sistema sanitario deficiente y falta de conocimiento) favorecen la reproducción de dichos vectores y, por ende, a la propagación del DENV (Lippi et al., 2021). En la mayoría de los casos (50 % – 75 %), las infecciones por el DENV son asintomáticas (Sippy et al., 2020). Por otro lado, la enfermedad del dengue puede manifestarse clínicamente con fiebre elevada, dolor generalizado, náuseas y erupciones en la piel. La enfermedad puede evolucionar y mostrar cuadros graves como el dengue hemorrágico y el síndrome de choque por dengue (OMS, 2024). Por lo general, el dengue grave se presenta en pacientes reinfectados con un serotipo de DENV distinto, pero también en pacientes con comorbilidades preexistentes (enfermedad renal, diabetes), y en pacientes pediátricos indistintamente si es infección primaria o secundaria (Aggarwal et al., 2024; Tsheten et al., 2021).

Incidencia de dengue en Ecuador

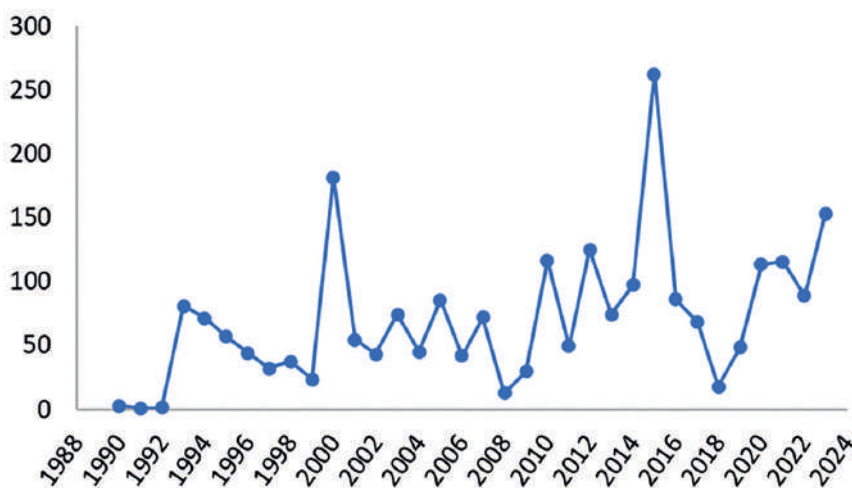


Figura 3.1.9. Casos de dengue por cada 100 000 habitantes en Ecuador, desde 1988 hasta el 2023. Este gráfico fue realizado en base a datos de la Organización Panamericana de la Salud (OPS).

En Ecuador, los primeros casos de dengue detectados formalmente fueron reportados en 1988, lo cual coincide con la reinfestación de *A. aegypti* en la ciudad de Guayaquil en 1985 y su diseminación por toda la costa ecuatoriana en 1987 (Centers for Disease Control and Prevention, 1988; Gutiérrez, 2005). Durante esta primera epidemia de dengue en Ecuador, se reportaron cerca de 800 000 personas infectadas, específicamente con el serotipo 1 (DENV1), único serotipo circulante en el país durante los años 1988 y 1989 (Álava Alprecht et al., 2005). Posterior a esta fecha, otros serotipos de DENV empezaron a surgir en Ecuador. En 1990 se registró por primera vez la circulación del genotipo americano del serotipo 2 (DENV2), en 1993 empezó a circular el serotipo 4 (DENV4), y en el 2000, el serotipo 3 (DENV3) y el genotipo asiático del DENV2 (Álava Alprecht et al., 2005). En el año 2000, la circulación simultánea de estas nuevas variantes, junto con los ya reportados DENV1 y DENV4, coincidió con el aumento significativo de casos de dengue respecto a la década anterior (PAHO/WHO, 2024). Posterior a esto, no se reportaron brotes de tal magnitud hasta el año 2015. En ese año 262.2 personas por cada 100 000 habitantes fueron infectadas por el DENV. En el mismo año, también se reportó la circulación de los 4 serotipos de DENV (PAHO/WHO, 2024). A partir de esta fecha, la incidencia del dengue descendió considerablemente, alcanzando en el 2018 una incidencia de 18.1 casos por cada 100 000 habitantes. Sin embargo, en el año posterior, hasta el presente año, los casos de dengue en Ecuador han ido en aumento (PAHO/WHO, 2024). En el 2023, se reportaron 27 838 casos de dengue, de los cuales, 112 evolucionaron a casos de dengue grave, con 33 casos fatales (Ministerio de Salud Pública, 2023). En el año 2024 a la semana epidemiológica 13 (SE13) se reportaron 17.043 casos y 18 muertes, mientras que en el todo el año (SE 52) alcanzó los 61. 329 casos y 74 muertes a causa de esta enfermedad, con serotipos circulantes DENV-1 y DENV-2 (Gaceta vectorial, Ministerio de Salud Pública, 2024). En la actualidad, hasta la semana 13 del año 2025 se han reportado 13.061 casos y 21 muertos. Estas cifras muestran hasta ahora una leve disminución de casos con respecto al año pasado, pero un incremento en mortalidad, lo que alerta los sistemas de vigilancia y control del MSP (Gaceta vectorial, Ministerio de Salud Pública, 2025).

Actualmente, solo existen dos vacunas contra el DENV que han sido aprobadas, por al menos una entidad regulatoria. CYD-TDV (DENGvAXIA®), de la farmacéutica multinacional francesa Sanofi Pasteur, y TAK-003 (QDenga®), de la compañía farmacéutica japonesa Takeda. Ambas vacunas son tetravalente, es decir que contienen antígenos de los 4 serotipos del DENV (Sanofi, 2023; Wilder-Smith, 2024). El uso de DENGvAXIA® se aprobó por primera vez en el año 2015, y actualmente tiene licencia para ser comercializada en Estados

Unidos, Europa y algunos países asiáticos y latinoamericanos incluyendo a México, Brasil y Perú (Sanofi, 2023). Los resultados de varios estudios clínicos de esta vacuna mostraron que su eficacia es dependiente de la edad (65.6% para niños > 9 y 44.6% en niños < 9), y del serotipo del DENV (DENV1: 50.3%; DENV2: 42.3%; DENV3: 74.0%; DENV4: 77.0%). Además, su eficacia depende de la seroprevalencia (vacunados seropositivos para dengue: 75 – 77%, vacunados seronegativos para dengue: 18 – 45%) (Hadinegoro Sri Rezeki et al., 2015; Sridhar Saranya et al., 2018; Villar Luis et al., 2015). La vacuna QDENGAR®, aprobada recientemente en países como Argentina, Brasil, Dinamarca, Alemania, India, Indonesia, Portugal, Tailandia, y países de Reino Unido y Europa, mostró una eficacia acumulada del 62% para los 4 serotipos de DENV (Carlson & Lutmer, 2024). En personas seronegativas para dengue la eficacia de QDENGAR® fue de 77.1% y en personas seropositivas para dengue fue de 65%. A diferencia de DENGVAIXA®, la vacuna de Takeda, no ha mostrado variabilidad en su eficacia en función de la edad (Rivera et al., 2022). A nivel mundial, Brasil será el primer país en ofrecer esta vacuna en el sistema de salud pública. De hecho, en enero del 2024, este país recibió las primeras 720 000 dosis de QDENGAR®, y planea inmunizar a 3.2 millones de personas en el rango de 4 a 60 años (Wellton, 2024). Hasta el momento, ninguna de estas vacunas ha sido aprobada en Ecuador. En consecuencia, actualmente no se cuenta con un método de prevención establecido, salvo el control de los vectores de los diferentes arbovirus, incluyendo el DENV.

- **Chikungunya**

Las infecciones causadas por el CHIKV pueden manifestarse clínicamente con síntomas como fiebre repentina, erupciones en la piel, artralgia incapacitante, artritis, mialgia, dolor de cabeza, náuseas, y fatiga (Imad et al., 2021; WHO, 2022). Se estima que un 40% de los pacientes infectados por el virus del chikungunya desarrollan la forma crónica de la enfermedad, la cual se distingue por la persistencia durante meses o incluso años de algunos síntomas previamente mencionados, junto con la manifestación de trastornos de la memoria y la concentración, así como síntomas de ansiedad y depresión (W. H. Ng, Amaral, Javelle, & Mahalingam, 2024; WHO, 2022).

En Ecuador, los primeros casos de infección por el CHIKV se reportaron en el 2014. En ese año se documentaron 39 casos de chikungunya, 29 de los cuales fueron reportados en la provincia de Manabí (Ministerio de Salud Pública, 2017). Posteriormente, en el 2015, los casos de chikungunya aumentaron de forma alarmante, alcanzando un total de 33 619 casos (Ministerio de Salud Pública, 2017). Un estudio reportó que el 43.1% de los casos de sospecha de dengue (no comprobados por pruebas), fueron realmente positivos para

CHIKV (Stewart-Ibarra et al., 2018). Para el periodo del 2016 al 2018, los casos de chikungunya en Ecuador volvieron a descender, registrándose un total de 2 064 casos en los tres años (Ministerio de Salud Pública, 2018). En los últimos 5 años, las infecciones causadas por el CHIKV han sido casos aislados. En efecto, en el 2019 se reportaron 2 casos, en el 2020 1 caso, y en el 2023 1 caso (Ministerio de Salud Pública, 2024). Hasta el momento, en lo que va del año 2024 (SE 16) no se han reportado casos de infecciones por CHIKV.

Recientemente, en noviembre del 2023, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) aprobó la primera vacuna contra el CHIKV: IXCHIQ®, una vacuna basada en el CHIKV atenuado, fabricada por la farmacéutica Valneva® (FDA, 2024). Este fármaco fue aprobado por la vía de aprobación acelerada debido a la fuerte evidencia de respuesta inmunitaria en los pacientes vacunados, y a la urgencia de este medicamento (FDA, 2023; Schneider et al., 2023). Sin embargo, la entidad requiere que se realicen estudios posteriores a su comercialización debido a los efectos graves similares al chikungunya, que se presentaron en un pequeño porcentaje de los individuos vacunados (1.5%) (FDA, 2023; Schneider et al., 2023).

- **Zika**

La enfermedad del zika, causada por ZIKV, se presenta en la mayoría de los casos de forma asintomática. Sin embargo, las manifestaciones clínicas, en los casos no asintomáticos suelen confundirse con otras enfermedades arbovirales, pues varios de sus síntomas incluyen fiebre, conjuntivitis, salpullido, artralgia, mialgia, y edema periarticular (OPS, 2023). Además de ser transmitido a través de vectores (*Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*), este arbovirus también se reportó ser transmitido a través de relaciones sexuales, transfusión sanguínea, y de madre a hijo durante el periodo de gestación. La infección por el ZIKV en mujeres embarazadas ocasionó abortos espontáneos y alteraciones patológicas graves en el feto, como microcefalia o anomalías neurológicas y orofaciales (Scotto, Massa, Spirito, & Fazio, 2024). También hay reportes que sugiere que el ZIKV puede desencadenar el síndrome de Guillain-Barré, una afección en la que el sistema inmunitario del paciente ataca sus nervios periféricos (Nascimento & da Silva, 2017).

En Ecuador, el primer caso de zika se reportó en el año 2015, cuando se observó alta incidencia de otras enfermedades arbovirales como el dengue y chikungunya. A pesar de que en este año solo se reportó un caso en la provincia de Manabí, los dos años subsiguientes fue cuando la enfermedad del zika tuvo mayor incidencia en el Ecuador, reportándose 2 946 casos para el año 2016, y 2 357 casos en el año 2017. En el 2018, se reportaron 6 casos de esta enfermedad

arboviral y desde entonces hasta la fecha (SE 16 del 2024) no hay registro de nuevos casos de zika (Ministerio de Salud Pública, 2018, 2024).

Hasta el momento, no existe una vacuna contra el ZIKV que haya sido aprobada por alguna entidad regulatoria, por lo tanto, su prevención se basa en el control de sus vectores y su tratamiento está dirigido únicamente al alivio de los síntomas.

3.1.3. Diagnóstico

En Ecuador, la evaluación clínica es el primer paso en la identificación de enfermedades arbovirales. Sin embargo, como ya se ha explicado en las secciones anteriores, los síntomas de estas enfermedades son inespecíficos y pueden superponerse entre sí, lo que hace que el diagnóstico clínico sea desafiante. Por lo tanto, luego de una evaluación clínica, se realizan pruebas de laboratorio. Uno de los métodos universales y de uso común en Ecuador para el diagnóstico de enfermedades arbovirales, son las pruebas serológicas mediante el ensayo de inmunoadsorción ligado a enzima (ELISA). Este método, permite la detección de anticuerpos en suero o plasma específicos contra el virus que se requiera evaluar. La señal de las IgG e IgM, a través de la prueba de ELISA, permite determinar si se trata de una infección primaria o es un caso de reinfección. A pesar de su frecuente uso en el diagnóstico diferencial de enfermedades arbovirales, la especificidad de las pruebas de ELISA puede verse afectada por la reactividad cruzada que los anticuerpos producidos por la infección de un virus en específico, con otros virus estrechamente relacionados como es el caso del ZIKV y el DENV (Priyamvada, Hudson, Ahmed, & Wrammert, 2017; van Meer et al., 2017). En áreas endémicas en las que co-circulan varios arbovirus, como es el caso de Ecuador, aumenta la probabilidad de que los pacientes produzcan anticuerpos de reactividad cruzada (Kasbergen, Nieuwenhuijse, de Bruin, Sikkema, & Koopmans, 2023).

El método de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), específicamente PCR de transcripción reversa (RT-PCR) y/o RT-PCR cuantitativo (RT-qPCR) también son utilizados con frecuencia en el diagnóstico de arbovirus en Ecuador (Ministerio de Salud Pública, s. f.). Estas metodologías permiten detectar con alta sensibilidad y especificidad el material genético viral en diferentes tipos de muestras clínicas. La versatilidad y eficiencia del método de RT-qPCR en su versión múltiple, permite la detección de co-infecciones no solo con otros arbovirus sino también con otros patógenos en general dependiendo de la metodología establecida. A diferencia de las pruebas ELISA, esta prueba, no permite la identificación de infecciones previas, pero se puede tener un diagnóstico en periodos iniciales de la infección.

Las pruebas de diagnóstico rápido, también forma parte de las herramientas de diagnóstico arboviral en Ecuador. Estas pruebas detectan antígenos virales o anticuerpos en muestras de sangre capilar o suero en minutos. Aunque son menos sensibles que las pruebas de laboratorio convencionales, estas pruebas pueden proporcionar resultados rápidos que facilitan la toma de decisiones clínicas y de salud pública.

A pesar de la disponibilidad de varios métodos de diagnóstico, existen desafíos significativos en el diagnóstico preciso de enfermedades arbovirales en Ecuador. La superposición de síntomas con otras enfermedades febriles, la variabilidad en la presentación clínica y la disponibilidad limitada de recursos y capacitación en laboratorios son algunos de los desafíos principales. Finalmente, no existe desarrollo nacional de diagnóstico, por lo que todos los insumos necesarios se importan, agavando más la capacidad de vigilancia y atención adecuada a la población general.

3.1.4. Perspectiva de futuro

La coevolución huésped-virus ha permitido que los arbovirus desarrollen numerosas estrategias para evadir el sistema inmunológico. Estos mecanismos no se limitan a eludir la detección de los patrones moleculares asociados al virus, sino que también intervienen en la producción y señalización de IFN-I, la respuesta del sistema de complemento y los procesos de transcripción y traducción celular, lo cual disminuye la eficacia de la inmunidad adaptativa posterior. En el contexto de investigaciones futuras, es esencial identificar mecanismos celulares vinculados con la respuesta inmune innata y su interacción con los arbovirus con el fin de identificar diversas estrategias de prevención y tratamiento de enfermedades causadas por estos patógenos.

En primera instancia, conocer los procesos descritos en este capítulo aporta al desarrollo de estrategias terapéuticas que contrarrestan los mecanismos de evasión antiviral. Por ejemplo, se ha identificado la presencia de estructuras conservadas en NS5 de ZIKV, DENV y WNV lo cual podría emplearse para desarrollar antivirales (Drickamer & Taylor, 2015; Duan et al., 2017). Como una de las consecuencias, se esperaría que la proteína NS5 vea afectada su capacidad de metilación lo cual alteraría los p^fARN y potenciaría la respuesta antiviral de IFN e IFIT (Estévez-Herrera et al., 2021; S.-H. Li et al., 2013). Adicionalmente, también se ha considerado el estudio de nuevos blancos terapéuticos asociados al ciclo de replicación viral; por ejemplo, se ha propuesto que inhibir la proteína NS4B bloquearía la formación del complejo de replicación viral en flavivirus (van den Elsen, Chew, Ho, & Luo, 2023).

Otra aplicación de estos conocimientos sería en el desarrollo de vacunas atenuadas. En esta instancia, se podría diseñar una terapia combinada basada en virus recombinantes con múltiples mutaciones que afecten los distintos pasos bioquímicos descritos aquí, para lograr una efectiva respuesta inmune celular y humoral. Por ejemplo, se ha propuesto que vacunas contra arbovirus deberían incluir mutaciones en diversas proteínas no estructurales incluyendo aquellas prioritarias como NS5 en flavivirus y nsP2 en alfavirus (van Bree et al., 2023). Es así como, conociendo los diferentes componentes celulares que intervienen durante la infección arboviral, se puede facilitar la identificación de los determinantes genéticos del huésped que puede afectar el progreso de la infección y desarrollo de la enfermedad.

Finalmente, de acuerdo con lo expuesto en la sección 5 de este capítulo, el Ecuador es un país con una alta incidencia de enfermedades arbovirales de importancia para la salud pública. La diversidad biológica y ecológica del país, junto con factores socioeconómicos y ambientales, influyen en la dinámica de transmisión de estos virus. Por lo tanto, es imperativo realizar estudios de investigación continua que permitan entender cómo el sistema inmune de la población local responde ante la exposición de los arbovirus circulantes, así como también ante diferentes estrategias terapéuticas como las vacunas contra los diferentes arbovirus, las cuales, como ya se mencionó, aún no se distribuyen en Ecuador (a excepción de la vacuna contra la fiebre amarilla). Esto contribuiría al desarrollo de estrategias terapéuticas que apoyen en el control de estos brotes en la población ecuatoriana. Además, la vigilancia epidemiológica es fundamentales para detectar y responder rápidamente a posibles brotes y nuevas variantes virales. La colaboración interdisciplinaria entre instituciones de salud, académicas y gubernamentales es esencial para abordar este desafío de manera integral y mitigar el impacto de las enfermedades arbovirales en la población ecuatoriana. Más importante, luego de la experiencia de COVID-19, la colaboración entre el gobierno, academia y empresa privada deben priorizarse para lograr la soberanía en salud mediante el desarrollo nacional de tratamientos y diagnósticos para las enfermedades infecciosas arbovirales.

Bibliografía

- Adhya, D., Dutta, K., Kundu, K., & Basu, A. (2013). Histone deacetylase inhibition by Japanese encephalitis virus in monocyte/macrophages: A novel viral immune evasion strategy. *Immunobiology*, 218(10), 1235-1247. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2013.04.018>
- Aggarwal, C., Ahmed, H., Sharma, P., Reddy, E. S., Nayak, K., Singla, M., ... Murali-Krishna, K. (2024). Severe disease during both primary and secondary dengue virus infections in pediatric populations. *Nature Medicine*, 30(3), 670-674. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-02798-x>
- Agrawal, P., Sharma, S., Pal, P., Ojha, H., Mullick, J., & Sahu, A. (2020). The imitation game: A viral strategy to subvert the complement system. *FEBS Letters*, 594(16), 2518-2542. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.13856>
- Aguirre, S., Luthra, P., Sanchez-Aparicio, M. T., Maestre, A. M., Patel, J., Lamothe, F., ... Fernandez-Sesma, A. (2017). Dengue virus NS2B protein targets cGAS for degradation and prevents mitochondrial DNA sensing during infection. *Nature Microbiology*, 2. Scopus. <https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2017.37>
- Akhrymuk, I., Kulemzin, S. V., & Frolova, E. I. (2012). Evasion of the innate immune response: The Old World alphavirus nsP2 protein induces rapid degradation of Rpb1, a catalytic subunit of RNA polymerase II. *Journal of Virology*, 86(13), 7180-7191. <https://doi.org/10.1128/JVI.00541-12>
- Akira, S., & Takeda, K. (2004). Toll-like receptor signalling. *Nature Reviews Immunology*, 4(7), 499-511. <https://doi.org/10.1038/nri1391>
- Álava Alprecht, A., Mosquera Martínez, C., Mosquera Herrera, C., Vargas Bosques, W., & Real Cotto, J. (2005). *DENGUE EN EL ECUADOR 1989 – 2002*. 42. Recuperado de https://www.investigacionsalud.gob.ec/wp-content/uploads/downloads/2016/07/libro/pdf/2005_num_1.pdf
- Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., & Walter, P. (2002). Innate Immunity. En *Molecular Biology of the Cell*. 4th edition. Garland Science. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26846/>
- Andrade, D. V., & Harris, E. (2018). *Recent advances in understanding the adaptive immune response to Zika virus and the effect of previous flavivirus exposure*. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2017.06.019>

- Andrade Mejia, K. V., Cañizares Fuentes, W. R., & Ordóñez Ordóñez, D. A. (2023). Comportamiento epidemiológico del Dengue en Ecuador desde su reemergencia. Periodo 1980-2020. *Revista Médica-Científica CAMbios HECAM*, 22(2), e834-e834. <https://doi.org/10.36015/cambios.v22.n2.2023.834>
- Aoshi, T., Koyama, S., Kobiyama, K., Akira, S., & Ishii, K. J. (2011). Innate and adaptive immune responses to viral infection and vaccination. *Current Opinion in Virology*, 1(4), 226-232. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2011.07.002>
- Arakawa, M., & Morita, E. (2019). Flavivirus Replication Organelle Biogenesis in the Endoplasmic Reticulum: Comparison with Other Single-Stranded Positive-Sense RNA Viruses. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(9), 2336. <https://doi.org/10.3390/ijms20092336>
- Aristizábal, B., & González, Á. (2013). Innate immune system. En *Autoimmunity: From Bench to Bedside [Internet]*. El Rosario University Press. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459455/>
- Aroca, A. C. (2002). La epidemia de fiebre amarilla que azotó a Guayaquil en 1842. *Revista Universidad de Guayaquil*, 100, 65-108. <https://doi.org/10.53591/rug.v100i.1085>
- Artsob, H., Lindsay, R., & Drebot, M. (2023). Arboviruses. En *Reference Module in Biomedical Sciences*. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-99967-0.00041-7>
- Atasheva, S., Fish, A., Fornerod, M., & Frolova, E. I. (2010). Venezuelan Equine Encephalitis Virus Capsid Protein Forms a Tetrameric Complex with CRM1 and Importin α/β That Obstructs Nuclear Pore Complex Function. *Journal of Virology*, 84(9), 4158-4171. <https://doi.org/10.1128/jvi.02554-09>
- Avirutnan, P., Hauhart, R. E., Somnuk, P., Blom, A. M., Diamond, M. S., & Atkinson, J. P. (2011). Binding of Flavivirus Nonstructural Protein NS1 to C4b Binding Protein Modulates Complement Activation. *The Journal of Immunology*, 187(1), 424-433. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1100750>
- Avirutnan, P., Mehlhop, E., & Diamond, M. S. (2008). Complement and its role in protection and pathogenesis of flavivirus infections. *Vaccine*, 26, I100-I107. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.11.061>
- Babon, J. J., Lucet, I. S., Murphy, J. M., Nicola, N. A., & Varghese, L. N. (2014). The molecular regulation of Janus kinase (JAK) activation. *Biochemical Journal*, 462(1), 1-13. <https://doi.org/10.1042/BJ20140712>

- Badawi, A., Velummailum, R., Ryoo, S. G., Senthinathan, A., Yaghoubi, S., Vasileva, D., ... Arora, P. (2018). Prevalence of chronic comorbidities in dengue fever and West Nile virus: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*, 13(7), e0200200. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200200>
- Barnwal, B., Karlberg, H., Mirazimi, A., & Tan, Y.-J. (2016). The Non-structural Protein of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus Disrupts the Mitochondrial Membrane Potential and Induces Apoptosis *. *Journal of Biological Chemistry*, 291(2), 582-592. <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.667436>
- Bartok, E., & Hartmann, G. (2020). Immune Sensing Mechanisms that Discriminate Self from Altered Self and Foreign Nucleic Acids. *Immunity*, 53(1), 54-77. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.06.014>
- Barton, G. M., & Kagan, J. C. (2009). A cell biological view of Toll-like receptor function: Regulation through compartmentalization. *Nature reviews. Immunology*, 9(8), 535-542. <https://doi.org/10.1038/nri2587>
- Bauernfeind, F. G., Horvath, G., Stutz, A., Alnemri, E. S., MacDonald, K., Speert, D., ... Latz, E. (2009). Cutting edge: NF-kappaB activating pattern recognition and cytokine receptors license NLRP3 inflammasome activation by regulating NLRP3 expression. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, 183(2), 787-791. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0901363>
- Beauchclair, G., Streicher, F., Chazal, M., Bruni, D., Lesage, S., Gracias, S., ... Jouvenet, N. (2020). Retinoic Acid Inducible Gene I and Protein Kinase R, but Not Stress Granules, Mediate the Proinflammatory Response to Yellow Fever Virus. *Journal of Virology*, 94(22), e00403-20. <https://doi.org/10.1128/JVI.00403-20>
- Bell, J. K., Mullen, G. E. D., Leifer, C. A., Mazzoni, A., Davies, D. R., & Segal, D. M. (2003). Leucine-rich repeats and pathogen recognition in Toll-like receptors. *Trends in Immunology*, 24(10), 528-533. [https://doi.org/10.1016/S1471-4906\(03\)00242-4](https://doi.org/10.1016/S1471-4906(03)00242-4)
- Bhattacharya, M., Bhowmik, D., Tian, Y., He, H., Zhu, F., & Yin, Q. (2023). The Dengue virus protease NS2B3 cleaves cyclic GMP-AMP synthase to suppress cGAS activation. *The Journal of Biological Chemistry*, 299(3), 102986. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2023.102986>
- Briant, L., Desprès, P., Choumet, V., & Missé, D. (2014). Role of skin immune cells on the host susceptibility to mosquito-borne viruses. *Virology*, 464-465, 26-32. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2014.06.023>

- Brisse, M., & Ly, H. (2019). Comparative Structure and Function Analysis of the RIG-I-Like Receptors: RIG-I and MDA5. *Frontiers in Immunology*, 10. Recuperado de <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.01586>
- Brown, G. D., Willment, J. A., & Whitehead, L. (2018). C-type lectins in immunity and homeostasis. *Nature Reviews Immunology*, 18(6), 374-389. <https://doi.org/10.1038/s41577-018-0004-8>
- Button, J. M., Qazi, S. A., Wang, J. C.-Y., & Mukhopadhyay, S. (2020). Revisiting an old friend: New findings in alphavirus structure and assembly. *Current Opinion in Virology*, 45, 25-33. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2020.06.005>
- Calle-Chiliquinga, M. (2019). La vacunación a menores de 2 años en los cantones Cascales, Gonzalo Pizarro y Sucumbíos. *CEDAMAZ*, 9(2), 75-80.
- Campbell, K. S., & Colonna, M. (1999). DAP12: A key accessory protein for relaying signals by natural killer cell receptors. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 31(6), 631-636. [https://doi.org/10.1016/s1357-2725\(99\)00022-9](https://doi.org/10.1016/s1357-2725(99)00022-9)
- Carlson, R., & Lutmer, H. (2024). Dengue Vaccines. Recuperado 5 de mayo de 2024, de <https://www.precisionvaccinations.com/dengue-vaccines>
- Carty, M., Guy, C., & Bowie, A. (2021). Detection of Viral Infections by Innate Immunity. *Biochemical Pharmacology*, 183, 114316. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114316>
- Centers for Disease Control and Prevention. (1988). International Notes Dengue Epidemic, Ecuador, 1988. Recuperado 2 de mayo de 2024, de <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00001411.htm>
- Chan, Y. T., Cheok, Y. Y., Cheong, H. C., Tang, T. F., Sulaiman, S., Hassan, J., ... Wong, W. F. (2023). Immune Recognition versus Immune Evasion Systems in Zika Virus Infection. *Biomedicines*, 11(2), 642. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11020642>
- Charles A Janeway, J., Travers, P., Walport, M., & Shlomchik, M. J. (2001). The complement system and innate immunity. En *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*. 5th edition. Garland Science. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK27100/>
- Chazal, M., Beauclair, G., Gracias, S., Najburg, V., Simon-Lorière, E., Tangy, F., ... Jouvenet, N. (2018). RIG-I Recognizes the 5' Region of Dengue and Zika Virus Genomes. *Cell Reports*, 24(2), 320-328. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.06.047>

- Chen, R., Mukhopadhyay, S., Merits, A., Bolling, B., Nasar, F., Coffey, L. L., ... ICTV Report Consortium. (2018). ICTV Virus Taxonomy Profile: Togaviridae. *Journal of General Virology*, 99(6), 761-762. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001072>
- Chen, S.-T., Lin, Y.-L., Huang, M.-T., Wu, M.-F., Cheng, S.-C., Lei, H.-Y., ... Hsieh, S.-L. (2008). CLEC5A is critical for dengue-virus-induced lethal disease. *Nature*, 453(7195), 672-676. <https://doi.org/10.1038/nature07013>
- Chen, W., Li, Y., Yu, X., Wang, Z., Wang, W., Rao, M., ... Wu, J. (2023). Zika virus non-structural protein 4B interacts with DHCR7 to facilitate viral infection. *Virologica Sinica*, 38(1), 23-33. <https://doi.org/10.1016/j.virs.2022.09.009>
- CHEN, Y., LIN, J., ZHAO, Y., MA, X., & YI, H. (2021). Toll-like receptor 3 (TLR3) regulation mechanisms and roles in antiviral innate immune responses. *Journal of Zhejiang University. Science. B*, 22(8), 609-632. <https://doi.org/10.1631/jzus.B2000808>
- Chen, Y., Shi, Y., Wu, J., & Qi, N. (2021). MAVS: A Two-Sided CARD Mediating Antiviral Innate Immune Signaling and Regulating Immune Homeostasis. *Frontiers in Microbiology*, 12. Recuperado de <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2021.744348>
- Choe, J., Kelker, M. S., & Wilson, I. A. (2005). Crystal Structure of Human Toll-Like Receptor 3 (TLR3) Ectodomain. *Science*, 309(5734), 581-585. <https://doi.org/10.1126/science.1115253>
- Chung, K. M., Liszewski, M. K., Nybakken, G., Davis, A. E., Townsend, R. R., Fremont, D. H., ... Diamond, M. S. (2006). West Nile virus nonstructural protein NS1 inhibits complement activation by binding the regulatory protein factor H. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(50), 19111-19116. <https://doi.org/10.1073/pnas.0605668103>
- Civril, F., Deimling, T., de Oliveira Mann, C. C., Ablasser, A., Moldt, M., Witte, G., ... Hopfner, K.-P. (2013). Structural mechanism of cytosolic DNA sensing by cGAS. *Nature*, 498(7454), 332-337. <https://doi.org/10.1038/nature12305>
- Colpitts, T. M., Barthel, S., Wang, P., & Fikrig, E. (2011). Dengue Virus Capsid Protein Binds Core Histones and Inhibits Nucleosome Formation in Human Liver Cells. *PLOS ONE*, 6(9), e24365. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024365>

- Conde, Jonas N., Silva, E. M., Barbosa, A. S., & Mohana-Borges, R. (2017). The Complement System in Flavivirus Infections. *Frontiers in Microbiology*, 8. Recuperado de <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2017.00213>
- Conde, Jonas Nascimento, da Silva, E. M., Allonso, D., Coelho, D. R., Andrade, I. da S., de Medeiros, L. N., ... Mohana-Borges, R. (2016). Inhibition of the Membrane Attack Complex by Dengue Virus NS1 through Interaction with Vitronectin and Terminal Complement Proteins. *Journal of Virology*, 90(21), 9570-9581. <https://doi.org/10.1128/jvi.00912-16>
- Cousens, L. P., Peterson, R., Hsu, S., Dorner, A., Altman, J. D., Ahmed, R., & Biron, C. A. (1999). Two roads diverged: Interferon alpha/beta- and interleukin 12-mediated pathways in promoting T cell interferon gamma responses during viral infection. *The Journal of Experimental Medicine*, 189(8), 1315-1328. <https://doi.org/10.1084/jem.189.8.1315>
- Cumberworth, S. L., Clark, J. J., Kohl, A., & Donald, C. L. (2017). Inhibition of type I interferon induction and signalling by mosquito-borne flaviviruses. *Cellular Microbiology*, 19(5), e12737. <https://doi.org/10.1111/cmi.12737>
- Cyr, N., de la Fuente, C., Lecoq, L., Guendel, I., Chabot, P. R., Kehn-Hall, K., & Omichinski, J. G. (2015). A Ω XaV motif in the Rift Valley fever virus NSs protein is essential for degrading p62, forming nuclear filaments and virulence. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(19), 6021-6026. <https://doi.org/10.1073/pnas.1503688112>
- Daffis, S., Szretter, K. J., Schriewer, J., Li, J., Youn, S., Errett, J., ... Diamond, M. S. (2010). 2'-O methylation of the viral mRNA cap evades host restriction by IFIT family members. *Nature*, 468(7322), 452-456. <https://doi.org/10.1038/nature09489>
- Dalrymple, N. A., Cimica, V., & Mackow, E. R. (2015). Dengue Virus NS Proteins Inhibit RIG-I/MAVS Signaling by Blocking TBK1/IRF3 Phosphorylation: Dengue Virus Serotype 1 NS4A Is a Unique Interferon-Regulating Virulence Determinant. *mBio*, 6(3), 10.1128/mbio.00553-15. <https://doi.org/10.1128/mbio.00553-15>
- Dalskov, L., Gad, H. H., & Hartmann, R. (2023). Viral recognition and the antiviral interferon response. *The EMBO Journal*, 42(14), e112907. <https://doi.org/10.15252/embj.2022112907>
- De Maeyer, E., & De Maeyer-Guignard, J. (1998). Type I interferons. *International Reviews of Immunology*, 17(1-4), 53-73. <https://doi.org/10.3109/08830189809084487>

- Decout, A., Katz, J. D., Venkatraman, S., & Ablasser, A. (2021). The cGAS–STING pathway as a therapeutic target in inflammatory diseases. *Nature Reviews Immunology*, 21(9), 548-569. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00524-z>
- Deng, L., Liang, H., Xu, M., Yang, X., Burnette, B., Arina, A., ... Weichselbaum, R. R. (2014). STING-Dependent Cytosolic DNA Sensing Promotes Radiation-Induced Type I Interferon-Dependent Antitumor Immunity in Immunogenic Tumors. *Immunity*, 41(5), 843-852. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.10.019>
- Dixit, E., Boulant, S., Zhang, Y., Lee, A. S., Odendall, C., Shum, B., ... Kagan, J. C. (2010). Peroxisomes are signaling platforms for antiviral innate immunity. *Cell*, 141(4), 668-681. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.04.018>
- Drickamer, K., & Taylor, M. E. (2015). Recent insights into structures and functions of C-type lectins in the immune system. *Current Opinion in Structural Biology*, 34, 26-34. <https://doi.org/10.1016/j.sbi.2015.06.003>
- Duan, W., Song, H., Wang, H., Chai, Y., Su, C., Qi, J., ... Gao, G. F. (2017). The crystal structure of Zika virus NS5 reveals conserved drug targets. *The EMBO Journal*, 36(7), 919-933. <https://doi.org/10.15252/embj.201696241>
- Eifan, S., Schnettler, E., Dietrich, I., Kohl, A., & Blomström, A.-L. (2013). Non-Structural Proteins of Arthropod-Borne Bunyaviruses: Roles and Functions. *Viruses*, 5(10), 2447-2468. <https://doi.org/10.3390/v5102447>
- Elliott, R. M. (2014). Orthobunyaviruses: Recent genetic and structural insights. *Nature Reviews Microbiology*, 12(10), 673-685. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3332>
- Estévez-Herrera, J., Pérez-Yanes, S., Cabrera-Rodríguez, R., Márquez-Arce, D., Trujillo-González, R., Machado, J.-D., ... Valenzuela-Fernández, A. (2021). Zika Virus Pathogenesis: A Battle for Immune Evasion. *Vaccines*, 9(3), 294. <https://doi.org/10.3390/vaccines9030294>
- Ezeonwumelu, I. J., Garcia-Vidal, E., & Ballana, E. (2021). JAK-STAT Pathway: A Novel Target to Tackle Viral Infections. *Viruses*, 13(12), 2379. <https://doi.org/10.3390/v13122379>
- Fanunza, E., Grandi, N., Quartu, M., Carletti, F., Ermellino, L., Milia, J., ... Tramontano, E. (2021). INMI1 Zika Virus NS4B Antagonizes the Interferon Signaling by Suppressing STAT1 Phosphorylation. *Viruses*, 13(12), 2448. <https://doi.org/10.3390/v13122448>

- Fares, M., & Brennan, B. (2022). Virus-host interactions during tick-borne bunyavirus infection. *Current Opinion in Virology*, 57, 101278. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2022.101278>
- Farrell, R. E. (2023). Chapter 13—RNA interference and gene editing. En R. E. Farrell (Ed.), *RNA Methodologies (Sixth Edition)* (pp. 375-408). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-90221-2.00043-6>
- FDA. (2023). La FDA aprueba la primera vacuna para prevenir la enfermedad causada por el virus del chikungunya. Recuperado 6 de mayo de 2024, de FDA website: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/la-fda-aprueba-la-primera-vacuna-para-prevenir-la-enfermedad-causada-por-el-virus-del-chikungunya>
- FDA. (2024). IXCHIQ. Recuperado 6 de mayo de 2024, de FDA website: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/ixchiq>
- Feng, K., Deng, F., Hu, Z., Wang, H., & Ning, Y.-J. (2019). Heartland virus antagonizes type I and III interferon antiviral signaling by inhibiting phosphorylation and nuclear translocation of STAT2 and STAT1. *Journal of Biological Chemistry*, 294(24), 9503-9517. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA118.006563>
- Fontana, J., López-Montero, N., Elliott, R. M., Fernández, J. J., & Risco, C. (2008). The unique architecture of Bunyamwera virus factories around the Golgi complex. *Cellular Microbiology*, 10(10), 2012-2028. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2008.01184.x>
- Fontana, J., Tzeng, W.-P., Calderita, G., Fraile-Ramos, A., Frey, T. K., & Risco, C. (2007). Novel replication complex architecture in rubella replicon-transfected cells. *Cellular Microbiology*, 9(4), 875-890. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2006.00837.x>
- Fros, J. J., Major, L. D., Scholte, F. E. M., Gardner, J., van Hemert, M. J., Suhrbier, A., & Pijlman, G. P. (2015). Chikungunya virus non-structural protein 2-mediated host shut-off disables the unfolded protein response. *Journal of General Virology*, 96(3), 580-589. <https://doi.org/10.1099/vir.0.071845-0>
- Garmashova, N., Gorchakov, R., Volkova, E., Paessler, S., Frolova, E., & Frolov, I. (2007). The Old World and New World Alphaviruses Use Different Virus-Specific Proteins for Induction of Transcriptional Shutoff. *Journal of Virology*, 81(5), 2472-2484. <https://doi.org/10.1128/jvi.02073-06>

- Gillespie, L. K., Hoenen, A., Morgan, G., & Mackenzie, J. M. (2010). The Endoplasmic Reticulum Provides the Membrane Platform for Biogenesis of the Flavivirus Replication Complex. *Journal of Virology*, 84(20), 10438-10447. <https://doi.org/10.1128/JVI.00986-10>
- Gori Savellini, G., Weber, F., Terrosi, C., Habjan, M., Martorelli, B., & Cusi, M. G. (2011). Toscana virus induces interferon although its NSs protein reveals antagonistic activity. *Journal of General Virology*, 92(1), 71-79. <https://doi.org/10.1099/vir.0.025999-0>
- Gori-Savellini, G., Valentini, M., & Cusi, M. G. (2013). Toscana Virus NSs Protein Inhibits the Induction of Type I Interferon by Interacting with RIG-I. *Journal of Virology*, 87(12), 6660-6667. <https://doi.org/10.1128/jvi.03129-12>
- Green, A. M., Beatty, P. R., Hadjilaou, A., & Harris, E. (2014). Innate Immunity to Dengue Virus Infection and Subversion of Antiviral Responses. *Journal of Molecular Biology*, 426(6), 1148-1160. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2013.11.023>
- Gürtler, C., & Bowie, A. G. (2013). Innate immune detection of microbial nucleic acids. *Trends in Microbiology*, 21(8), 413-420. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2013.04.004>
- Gutiérrez, E. (2005). *Dengue en Ecuador*. 42.
- Hadinegoro Sri Rezeki, Arredondo-García Jose Luis, Capeding Maria Rosario, Deseda Carmen, Chotpitayasunondh Tawee, Dietze Reynaldo, ... Saville Melanie. (2015). Efficacy and Long-Term Safety of a Dengue Vaccine in Regions of Endemic Disease. *New England Journal of Medicine*, 373(13), 1195-1206. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506223>
- Hamel, R., Dejarnac, O., Wichit, S., Ekchariyawat, P., Neyret, A., Luplertlop, N., ... Missé, D. (2015). Biology of Zika Virus Infection in Human Skin Cells. *Journal of Virology*, 89(17), 8880-8896. <https://doi.org/10.1128/JVI.00354-15>
- He, Z., Zhu, X., Wen, W., Yuan, J., Hu, Y., Chen, J., ... Li, M. (2016). Dengue Virus Subverts Host Innate Immunity by Targeting Adaptor Protein MAVS. *Journal of Virology*, 90(16), 7219-7230. <https://doi.org/10.1128/JVI.00221-16>
- Heaton, N. S., & Randall, G. (2011). Dengue Virus and Autophagy. *Viruses*, 3(8), 1332-1341. <https://doi.org/10.3390/v3081332>

- Hiscott, J., Lin, R., Nakhaei, P., & Paz, S. (s. f.). *MasterCARD: a priceless link to innate immunity—PubMed*. Recuperado de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16406812/>
- Holanda, G. M., Casseb, S. M. M., Quaresma, J. A. S., Vasconcelos, P. F. C., & Cruz, A. C. R. (2019). Yellow fever virus modulates cytokine mRNA expression and induces activation of caspase 3/7 in the human hepatocarcinoma cell line HepG2. *Archives of Virology*, 164(4), 1187-1192. <https://doi.org/10.1007/s00705-019-04171-7>
- Hu, X., Li, J., Fu, M., Zhao, X., & Wang, W. (2021). The JAK/STAT signaling pathway: From bench to clinic. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 6(1), 1-33. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00791-1>
- Imad, H. A., Phadungsombat, J., Nakayama, E. E., Suzuki, K., Ibrahim, A. M., Afaa, A., ... Shioda, T. (2021). Clinical Features of Acute Chikungunya Virus Infection in Children and Adults during an Outbreak in the Maldives. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 105(4), 946-954. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.21-0189>
- Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). (2006). *The innate and adaptive immune systems*. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279396/>
- Jiang, R., Ye, J., Zhu, B., Song, Y., Chen, H., & Cao, S. (2014). Roles of TLR3 and RIG-I in Mediating the Inflammatory Response in Mouse Microglia following Japanese Encephalitis Virus Infection. *Journal of Immunology Research*, 2014, e787023. <https://doi.org/10.1155/2014/787023>
- Jing, Q., & Wang, M. (2019). Dengue epidemiology. *Global Health Journal*, 3(2), 37-45. <https://doi.org/10.1016/j.glohj.2019.06.002>
- Joubert, P.-E., Werneke, S. W., de la Calle, C., Guivel-Benhassine, F., Giodini, A., Peduto, L., ... Albert, M. L. (2012). Chikungunya virus-induced autophagy delays caspase-dependent cell death. *Journal of Experimental Medicine*, 209(5), 1029-1047. <https://doi.org/10.1084/jem.20110996>
- Kakumani, P. K., Ponia, S. S., S, R. K., Sood, V., Chinnappan, M., Banerjea, A. C., ... Bhatnagar, R. K. (2013). Role of RNA Interference (RNAi) in Dengue Virus Replication and Identification of NS4B as an RNAi Suppressor. *Journal of Virology*, 87(16), 8870-8883. <https://doi.org/10.1128/jvi.02774-12>

- Kasbergen, L. M. R., Nieuwenhuijse, D. F., de Bruin, E., Sikkema, R. S., & Koopmans, M. P. G. (2023). The increasing complexity of arbovirus serology: An in-depth systematic review on cross-reactivity. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 17(9), e0011651. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0011651>
- Kawai, T., & Akira, S. (2006). TLR signaling. *Cell Death & Differentiation*, 13(5), 816-825. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401850>
- Kawai, Taro, Takahashi, K., Sato, S., Coban, C., Kumar, H., Kato, H., ... Akira, S. (2005). IPS-1, an adaptor triggering RIG-I- and Mda5-mediated type I interferon induction. *Nature Immunology*, 6(10), 981-988. <https://doi.org/10.1038/ni1243>
- Kawasaki, T., & Kawai, T. (2019). Discrimination Between Self and Non-Self-Nucleic Acids by the Innate Immune System. *International Review of Cell and Molecular Biology*, 344, 1-30. <https://doi.org/10.1016/bs.ircmb.2018.08.004>
- Kim, J., Kim, H.-S., & Chung, J. H. (2023). Molecular mechanisms of mitochondrial DNA release and activation of the cGAS-STING pathway. *Experimental & Molecular Medicine*, 55(3), 510-519. <https://doi.org/10.1038/s12276-023-00965-7>
- King, A. M. Q., Adams, M. J., Carstens, E. B., & Lefkowitz, E. J. (Eds.). (2012). *Virus Taxonomy: Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*. San Diego: Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-384684-6.00136-1>
- Klema, V. J., Padmanabhan, R., & Choi, K. H. (2015). Flaviviral Replication Complex: Coordination between RNA Synthesis and 5'-RNA Capping. *Viruses*, 7(8), 4640-4656. <https://doi.org/10.3390/v7082837>
- Kobayashi, S., Yoshii, K., Phongphaew, W., Muto, M., Hirano, M., Orba, Y., ... Kariwa, H. (2020). West Nile virus capsid protein inhibits autophagy by AMP-activated protein kinase degradation in neurological disease development. *PLOS Pathogens*, 16(1), e1008238. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008238>
- Kobbe, C. von, Deursen, J. M. A. van, Rodrigues, J. P., Sitterlin, D., Bachi, A., Wu, X., ... Izaurralde, E. (2000). Vesicular Stomatitis Virus Matrix Protein Inhibits Host Cell Gene Expression by Targeting the Nucleoporin Nup98. *Molecular Cell*, 6(5), 1243-1252. [https://doi.org/10.1016/S1097-2765\(00\)00120-9](https://doi.org/10.1016/S1097-2765(00)00120-9)

- Krejbich-Trotot, P., Denizot, M., Hoarau, J.-J., Jaffar-Bandjee, M.-C., Das, T., & Gasque, P. (2011). Chikungunya virus mobilizes the apoptotic machinery to invade host cell defenses. *The FASEB Journal*, 25(1), 314-325. <https://doi.org/10.1096/fj.10-164178>
- Krejbich-Trotot, P., Gay, B., Li-Pat-Yuen, G., Hoarau, J.-J., Jaffar-Bandjee, M.-C., Briant, L., ... Denizot, M. (2011). Chikungunya triggers an autophagic process which promotes viral replication. *Virology Journal*, 8(1), 432. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-8-432>
- Kundu, K., Dutta, K., Nazmi, A., & Basu, A. (2013). Japanese encephalitis virus infection modulates the expression of suppressors of cytokine signaling (SOCS) in macrophages: Implications for the hosts' innate immune response. *Cellular Immunology*, 285(1), 100-110. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2013.09.005>
- Lam, E., Stein, S., & Falck-Pedersen, E. (2014). Adenovirus Detection by the cGAS/STING/TBK1 DNA Sensing Cascade. *Journal of Virology*, 88(2), 974-981. <https://doi.org/10.1128/jvi.02702-13>
- Lan, Y., van Leur, S. W., Fernando, J. A., Wong, H. H., Kampmann, M., Siu, L., ... Sanyal, S. (2023). Viral subversion of selective autophagy is critical for biogenesis of virus replication organelles. *Nature Communications*, 14(1), 2698. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-38377-w>
- Lei, V., Petty, A. J., Atwater, A. R., Wolfe, S. A., & MacLeod, A. S. (2020). Skin Viral Infections: Host Antiviral Innate Immunity and Viral Immune Evasion. *Frontiers in Immunology*, 11. Recuperado de <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.593901>
- Lester, S. N., & Li, K. (2014). Toll-Like Receptors in Antiviral Innate Immunity. *Journal of Molecular Biology*, 426(6), 1246-1264. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2013.11.024>
- Leventhal, S. S., Wilson, D., Feldmann, H., & Hawman, D. W. (2021). A Look into Bunyavirales Genomes: Functions of Non-Structural (NS) Proteins. *Viruses*, 13(2), 314. <https://doi.org/10.3390/v13020314>
- Li, S.-H., Dong, H., Li, X.-F., Xie, X., Zhao, H., Deng, Y.-Q., ... Shi, P.-Y. (2013). Rational Design of a Flavivirus Vaccine by Abolishing Viral RNA 2'-O Methylation. *Journal of Virology*, 87(10), 5812-5819. <https://doi.org/10.1128/jvi.02806-12>

- Li, W.-X., & Ding, S.-W. (2022). Mammalian viral suppressors of RNA interference. *Trends in Biochemical Sciences*, 47(11), 978-988. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2022.05.001>
- Lippi, C. A., Stewart-Ibarra, A. M., Endy, T. P., Abbott, M., Cueva, C., Heras, F., ... Ryan, S. J. (2021). Exploring the utility of social-ecological and entomological risk factors for dengue infection as surveillance indicators in the dengue hyper-endemic city of Machala, Ecuador. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 15(3), e0009257. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009257>
- Liu, P., Ridilla, M., Patel, P., Betts, L., Gallichotte, E., Shahidi, L., ... Jacobson, K. (2017). Beyond attachment: Roles of DC-SIGN in dengue virus infection. *Traffic*, 18(4), 218-231. <https://doi.org/10.1111/tra.12469>
- Liu, S., Su, Y., Lu, Z., Zou, X., Xu, L., Teng, Y., ... Wang, T. (2023). The SFTSV Nonstructural Proteins Induce Autophagy to Promote Viral Replication via Interaction with Vimentin. *Journal of Virology*, 97(4), e00302-23. <https://doi.org/10.1128/jvi.00302-23>
- Liu, Y., Yuan, Y., & Zhang, L. (2022). Innate immune evasion by alphaviruses. *Frontiers in Immunology*, 13, 1005586. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1005586>
- Lo, Y.-L., Liou, G.-G., Lyu, J.-H., Hsiao, M., Hsu, T.-L., & Wong, C.-H. (s. f.). Dengue Virus Infection Is through a Cooperative Interaction between a Mannose Receptor and CLEC5A on Macrophage as a Multivalent Hetero-Complex—PubMed. Recuperado 14 de septiembre de 2023, de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27832191/>
- Lozach, P.-Y., Kühbacher, A., Meier, R., Mancini, R., Bitto, D., Bouloy, M., & Helenius, A. (2011). DC-SIGN as a receptor for phleboviruses. *Cell Host & Microbe*, 10(1), 75-88. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2011.06.007>
- Lubick, K. J., Robertson, S. J., McNally, K. L., Freedman, B. A., Rasmussen, A. L., Taylor, R. T., ... Best, S. M. (2015). Flavivirus Antagonism of Type I Interferon Signaling Reveals Prolidase as a Regulator of IFNAR1 Surface Expression. *Cell Host & Microbe*, 18(1), 61-74. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.06.007>
- Madewell, Z. J. (2020). Arboviruses and Their Vectors. *Southern Medical Journal*, 113(10), 520-523. <https://doi.org/10.14423/SMJ.0000000000001152>

- Manokaran, G., Finol, E., Wang, C., Gunaratne, J., Bahl, J., Ong, E. Z., ... Ooi, E. E. (2015). Dengue subgenomic RNA binds TRIM25 to inhibit interferon expression for epidemiological fitness. *Science*, 350(6257), 217-221. <https://doi.org/10.1126/science.aab3369>
- Martínez-Espinoza, I., & Guerrero-Plata, A. (2022). The Relevance of TLR8 in Viral Infections. *Pathogens*, 11(2), 134. <https://doi.org/10.3390/pathogens11020134>
- Mathur, K., Anand, A., Dubey, S. K., Sanan-Mishra, N., Bhatnagar, R. K., & Sunil, S. (2016). Analysis of chikungunya virus proteins reveals that non-structural proteins nsP2 and nsP3 exhibit RNA interference (RNAi) suppressor activity. *Scientific Reports*, 6(1), 38065. <https://doi.org/10.1038/srep38065>
- McLean, J. E., Wudzinska, A., Datan, E., Quagliano, D., & Zakeri, Z. (2011). Flavivirus NS4A-induced Autophagy Protects Cells against Death and Enhances Virus Replication *. *Journal of Biological Chemistry*, 286(25), 22147-22159. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.192500>
- Mehrbod, P., Ande, S. R., Alizadeh, J., Rahimizadeh, S., Shariati, A., Malek, H., ... Ghavami, S. (2019). The roles of apoptosis, autophagy and unfolded protein response in arbovirus, influenza virus, and HIV infections. *Virulence*, 10(1), 376-413. <https://doi.org/10.1080/21505594.2019.1605803>
- Mellors, J., Tipton, T., Longet, S., & Carroll, M. (2020). Viral Evasion of the Complement System and Its Importance for Vaccines and Therapeutics. *Frontiers in Immunology*, 11. Recuperado de <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.01450>
- Meylan, E., Burns, K., Hofmann, K., Blancheteau, V., Martinon, F., Kelliher, M., & Tschopp, J. (2004). RIP1 is an essential mediator of Toll-like receptor 3-induced NF-kappa B activation. *Nature Immunology*, 5(5), 503-507. <https://doi.org/10.1038/ni1061>
- Miller, J. L., deWet, B. J. M., Martinez-Pomares, L., Radeliffe, C. M., Dwek, R. A., Rudd, P. M., & Gordon, S. (2008). The Mannose Receptor Mediates Dengue Virus Infection of Macrophages. *PLOS Pathogens*, 4(2), e17. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.0040017>
- Miller, S., Kastner, S., Krijnse-Locker, J., Bühler, S., & Bartenschlager, R. (2007). The Non-structural Protein 4A of Dengue Virus Is an Integral Membrane Protein Inducing Membrane Alterations in a 2K-regulated Manner*. *Journal of Biological Chemistry*, 282(12), 8873-8882. <https://doi.org/10.1074/jbc.M609919200>

- Ministerio de Salud Pública. (2017). Gacetas Vectoriales—Año 2017 de la SE 1 a la SE 52. Recuperado de <https://www.salud.gob.ec/gacetas-vectoriales-2017/>
- Ministerio de Salud Pública. (2018). Gacetas Vectoriales—Año 2018 de la SE 1 a la SE 52. Recuperado 6 de mayo de 2024, de <https://www.salud.gob.ec/gacetas-vectoriales-2018/>
- Ministerio de Salud Pública. (2022). Fiebre Amarilla. Recuperado 2 de mayo de 2024, de <https://www.salud.gob.ec/fiebre-amarilla/>
- Ministerio de Salud Pública. (2023). Gacetas Vectoriales—Año 2023 de la SE 1 a la SE 52. Recuperado 5 de mayo de 2024, de <https://www.salud.gob.ec/gacetas-vectoriales-2023/>
- Ministerio de Salud Pública. (2024). Gacetas Vectoriales—Año 2024 de la SE 1 a SE 16. Recuperado 5 de mayo de 2024, de <https://www.salud.gob.ec/gacetas-vectoriales-2024/>
- Ministerio de Salud Pública. (2025). Gacetas Vectoriales—Año 2025 de la SE 1 a la SE 13. Recuperado 2 de abril de 2025, <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2025/04/Eventos-vectoriales-DNVE-SE-13.pdf>
- Ministerio de Salud Pública. (s. f.). Detección de arbovirus – multiplex RT-PCR – arbovirus – INSPI. Recuperado 7 de mayo de 2024, de <https://www.investigacionsalud.gob.ec/deteccion-de-arbovirus-multiplex-rt-pcr-arbovirus-inspi/>
- Miorin, L., Maestre, A. M., Fernandez-Sesma, A., & García-Sastre, A. (2017). Antagonism of type I interferon by flaviviruses. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 492(4), 587-596. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.05.146>
- Monath, T. P. (2001). Yellow fever: An update. *The Lancet. Infectious Diseases*, 1(1), 11-20. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(01\)00016-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(01)00016-0)
- Morrison, T. E., & Heise, M. T. (2008). The host complement system and arbovirus pathogenesis. *Current Drug Targets*, 9(2), 165-172. <https://doi.org/10.2174/138945008783502485>
- Mukhopadhyay, S., Panda, P. K., Sinha, N., Das, D. N., & Bhutia, S. K. (2014). Autophagy and apoptosis: Where do they meet? *Apoptosis*, 19(4), 555-566. <https://doi.org/10.1007/s10495-014-0967-2>

- Muñoz-Jordán, J. L., Laurent-Rolle, M., Ashour, J., Martínez-Sobrido, L., Ashok, M., Lipkin, W. I., & García-Sastre, A. (2005). Inhibition of Alpha/Beta Interferon Signaling by the NS4B Protein of Flaviviruses. *Journal of Virology*, 79(13), 8004-8013. <https://doi.org/10.1128/jvi.79.13.8004-8013.2005>
- Nag, J., Mukesh, R. K., Suma, S. M., Kunnakkadan, U., Kumar, N. A., & Johnson, J. B. (2020). A Factor I-Like Activity Associated with Chikungunya Virus Contributes to Its Resistance to the Human Complement System. *Journal of Virology*, 94(7), 10.1128/jvi.02062-19. <https://doi.org/10.1128/jvi.02062-19>
- Nascimento, O. J. M., & da Silva, I. R. F. (2017). Guillain-Barré syndrome and Zika virus outbreaks. *Current Opinion in Neurology*, 30(5), 500-507. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000471>
- Nesargikar, P. N., Spiller, B., & Chavez, R. (2012). The complement system: History, pathways, cascade and inhibitors. *European Journal of Microbiology & Immunology*, 2(2), 103-111. <https://doi.org/10.1556/EuJMI.2.2012.2.2>
- Ng, W. C., Soto-Acosta, R., Bradrick, S. S., Garcia-Blanco, M. A., & Ooi, E. E. (2017). The 5' and 3' Untranslated Regions of the Flaviviral Genome. *Viruses*, 9(6), 137. <https://doi.org/10.3390/v9060137>
- Ng, W. H., Amaral, K., Javelle, E., & Mahalingam, S. (2024). Chronic chikungunya disease (CCD): Clinical insights, immunopathogenesis and therapeutic perspectives. *QJM: An International Journal of Medicine*, hcae028. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcae028>
- Novoa, R. R., Calderita, G., Arranz, R., Fontana, J., Granzow, H., & Risco, C. (2005). Virus factories: Associations of cell organelles for viral replication and morphogenesis. *Biology of the Cell*, 97(2), 147-172. <https://doi.org/10.1042/BC20040058>
- Obbard, D. J., Gordon, K. H. J., Buck, A. H., & Jiggins, F. M. (2009). The evolution of RNAi as a defence against viruses and transposable elements. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 364(1513), 99-115. <https://doi.org/10.1098/rstb.2008.0168>
- OMS. (2023). Fiebre amarilla. Recuperado 2 de mayo de 2024, de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/yellow-fever>

- OMS. (2024). Dengue y dengue grave. Recuperado 5 de mayo de 2024, de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
- O'Neill, L. A. J., & Bowie, A. G. (2007). The family of five: TIR-domain-containing adaptors in Toll-like receptor signalling. *Nature Reviews Immunology*, 7(5), 353-364. <https://doi.org/10.1038/nri2079>
- OPS. (2023). Zika. Recuperado 6 de mayo de 2024, de <https://www.paho.org/es/temas/zika>
- PAHO/WHO. (2023a). Country Profile Yellow Fever: Brazil. Recuperado 2 de mayo de 2024, de <https://www.paho.org/en/documents/country-profile-yellow-fever-brazil>
- PAHO/WHO. (2023b). *Country Profile Yellow Fever: Ecuador*. Recuperado de <https://iris.paho.org/handle/10665.2/57461>
- PAHO/WHO. (2023c). Country Profile Yellow Fever: Peru. Recuperado 2 de mayo de 2024, de https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/57464/PAHOFPLIM220014_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- PAHO/WHO. (2024). Dengue Incidence Rate for subregions of the Americas. Recuperado 5 de mayo de 2024, de Pan American Health Organization / World Health Organization website: <https://www3.paho.org/data/index.php/en/mnu-topics/indicadores-dengue-en/dengue-regional-en/315-reg-dengue-incidence-en.html>
- Pan, Y., Cai, W., Cheng, A., Wang, M., Yin, Z., & Jia, R. (2022). Flaviviruses: Innate Immunity, Inflammasome Activation, Inflammatory Cell Death, and Cytokines. *Frontiers in Immunology*, 13. Recuperado de <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2022.829433>
- Pan, Y., Cheng, A., Wang, M., Yin, Z., & Jia, R. (2021). The Dual Regulation of Apoptosis by Flavivirus. *Frontiers in Microbiology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.654494>
- Panyasrivanit, M., Khakpoor, A., Wikan, N., & Smith, D. R. (2009). Co-localization of constituents of the dengue virus translation and replication machinery with amphisomes. *Journal of General Virology*, 90(2), 448-456. <https://doi.org/10.1099/vir.0.005355-0>
- Parker, M. T., Gopinath, S., Perez, C. E., Linehan, M. M., Crawford, J. M., Iwasaki, A., & Lindenbach, B. D. (2018, octubre 3). *Innate Immune Priming by cGAS as a Preparatory Countermeasure Against RNA Virus Infection* (p. 434027). p. 434027. bioRxiv. <https://doi.org/10.1101/434027>

- Parks, L. F., & Nuernberger, G. A. (1943). The Sanitation of Guayaquil. *The Hispanic American Historical Review*, 23(2), 197-221. <https://doi.org/10.2307/2508015>
- Patterson, J., Sammon, M., & Garg, M. (2016). Dengue, Zika and Chikungunya: Emerging Arboviruses in the New World. *Western Journal of Emergency Medicine*, 17(6), 671-679. <https://doi.org/10.5811/westjem.2016.9.30904>
- Paul, D., & Bartenschlager, R. (2015). Flaviviridae Replication Organelles: Oh, What a Tangled Web We Weave. *Annual Review of Virology*, 2(1), 289-310. <https://doi.org/10.1146/annurev-virology-100114-055007>
- Payne, S. (2017). Chapter 15—Family Flaviviridae. En S. Payne (Ed.), *Viruses* (pp. 129-139). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803109-4.00015-5>
- Paz, S., Sun, Q., Nakhaei, P., Romieu-Mourez, R., Goubau, D., Julkunen, I., ... Hiscott, J. (2006). Induction of IRF-3 and IRF-7 phosphorylation following activation of the RIG-I pathway. *Cellular and Molecular Biology (Noisy-Le-Grand, France)*, 52(1), 17-28.
- Pereira, T. N., Carvalho, F. D., Mendonça, S. F. D., Rocha, M. N., & Moreira, L. A. (2020). Vector competence of *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus*, and *Culex quinquefasciatus* mosquitoes for Mayaro virus. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 14(4), e0007518. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007518>
- Perera-Lecoin, M., Meertens, L., Carnec, X., & Amara, A. (2013). Flavivirus Entry Receptors: An Update. *Viruses*, 6, 69-88. <https://doi.org/10.3390/v6010069>
- Philips, R. L., Wang, Y., Cheon, H., Kanno, Y., Gadina, M., Sartorelli, V., ... O'Shea, J. J. (2022). The JAK-STAT pathway at 30: Much learned, much more to do. *Cell*, 185(21), 3857-3876. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.09.023>
- Pierson, T. C., & Diamond, M. S. (2020). The continued threat of emerging flaviviruses. *Nature Microbiology*, 5(6), 796-812. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0714-0>
- Pinault, L. L., & Hunter, F. F. (2012). Malaria in Highlands of Ecuador since 1900. *Emerging Infectious Diseases*, 18(4), 615-622. <https://doi.org/10.3201/eid1804.111267>

- Pippig, D. A., Hellmuth, J. C., Cui, S., Kirchhofer, A., Lammens, K., Lammens, A., ... Hopfner, K.-P. (2009). The regulatory domain of the RIG-I family ATPase LGP2 senses double-stranded RNA. *Nucleic Acids Research*, 37(6), 2014-2025. <https://doi.org/10.1093/nar/gkp059>
- Poeck, H., Bscheider, M., Gross, O., Finger, K., Roth, S., Rebsamen, M., ... Ruland, J. (2010). Recognition of RNA virus by RIG-I results in activation of CARD9 and inflammasome signaling for interleukin 1 beta production. *Nature Immunology*, 11(1), 63-69. <https://doi.org/10.1038/ni.1824>
- Ponce, P., Morales, D., Argoti, A., & Cevallos, V. E. (2018). First Report of *Aedes* (*Stegomyia*) *albopictus* (Skuse) (Diptera: Culicidae), the Asian Tiger Mosquito, in Ecuador. *Journal of Medical Entomology*, 55(1), 248-249. <https://doi.org/10.1093/jme/tjx165>
- Priyamvada, L., Hudson, W., Ahmed, R., & Wrammert, J. (2017). Humoral cross-reactivity between Zika and dengue viruses: Implications for protection and pathology. Recuperado 7 de mayo de 2024, de <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1038/emi.2017.42>
- Qian, Q., Zhou, H., Shu, T., Mu, J., Fang, Y., Xu, J., ... Zhou, X. (2020). The Capsid Protein of Semliki Forest Virus Antagonizes RNA Interference in Mammalian Cells. *Journal of Virology*, 94(3), 10.1128/jvi.01233-19. <https://doi.org/10.1128/jvi.01233-19>
- Quaresma, J. A. S., Barros, V. L. R. S., Pagliari, C., Fernandes, E. R., Andrade, H. F., Jr, Vasconcelos, P. F. C., & Duarte, M. I. S. (2007). Hepatocyte lesions and cellular immune response in yellow fever infection. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 101(2), 161-168. <https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2006.02.019>
- Ramos, H. J., & Gale, M. (2011). RIG-I like receptors and their signaling crosstalk in the regulation of antiviral immunity. *Current Opinion in Virology*, 1(3), 167-176. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2011.04.004>
- Rangel, M. V., & Stapleford, K. A. (2021). Alphavirus Virulence Determinants. *Pathogens*, 10(8), 981. <https://doi.org/10.3390/pathogens10080981>
- Rathore, A. P. S., Ng, M.-L., & Vasudevan, S. G. (2013). Differential unfolded protein response during Chikungunya and Sindbis virus infection: CHIKV nsP4 suppresses eIF2 α phosphorylation. *Virology Journal*, 10(1), 36. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-10-36>

- Rehwinkel, J., & Reis e Sousa, C. (2013). Targeting the viral Achilles' heel: Recognition of 5'-triphosphate RNA in innate anti-viral defence. *Current Opinion in Microbiology*, 16(4), 485-492. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2013.04.009>
- Reyes Baque, J. M., Valero Cedeño, N., Véliz Castro, T. I., & Merchán Villafuerte, K. M. (2019). Prevalencia y factores eco-epidemiológicos asociados a la emergencia y reemergencia de arbovirosis en Ecuador. *Polo del Conocimiento: Revista científico - profesional*, 4(10), 220-240.
- Rezelj, V. V., Li, P., Chaudhary, V., Elliott, R. M., Jin, D.-Y., & Brennan, B. (2017). Differential Antagonism of Human Innate Immune Responses by Tick-Borne Phlebovirus Nonstructural Proteins. *mSphere*, 2(3), 10.1128/msphere.00234-17. <https://doi.org/10.1128/msphere.00234-17>
- Riedl, W., Acharya, D., Lee, J.-H., Liu, G., Serman, T., Chiang, C., ... Gack, M. U. (2019). Zika Virus NS3 Mimics a Cellular 14-3-3-Binding Motif to Antagonize RIG-I- and MDA5-Mediated Innate Immunity. *Cell Host & Microbe*, 26(4), 493-503.e6. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.09.012>
- Rivera, L., Biswal, S., Sáez-Llorens, X., Reynales, H., López-Medina, E., Borja-Tabora, C., ... Borkowski, A. (2022). Three-year Efficacy and Safety of Takeda's Dengue Vaccine Candidate (TAK-003). *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 75(1), 107-117. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab864>
- Rodrigues, R., Paranhos-Baccalà, G., Vernet, G., & Peyrefitte, C. N. (2012). Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus-Infected Hepatocytes Induce ER-Stress and Apoptosis Crosstalk. *PLOS ONE*, 7(1), e29712. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029712>
- Romero-Brey, I., & Bartenschlager, R. (2016). Endoplasmic Reticulum: The Favorite Intracellular Niche for Viral Replication and Assembly. *Viruses*, 8(6), 160. <https://doi.org/10.3390/v8060160>
- Roosendaal, J., Westaway, E. G., Khromykh, A., & Mackenzie, J. M. (2006). Regulated Cleavages at the West Nile Virus NS4A-2K-NS4B Junctions Play a Major Role in Rearranging Cytoplasmic Membranes and Golgi Trafficking of the NS4A Protein. *Journal of Virology*, 80(9), 4623-4632. <https://doi.org/10.1128/JVI.80.9.4623-4632.2006>
- Rothan, H. A., & Kumar, M. (2019). Role of Endoplasmic Reticulum-Associated Proteins in Flavivirus Replication and Assembly Complexes. *Pathogens*, 8(3), 148. <https://doi.org/10.3390/pathogens8030148>

- Sadler, A. J., & Williams, B. R. G. (2008). Interferon-inducible antiviral effectors. *Nature Reviews. Immunology*, 8(7), 559-568. <https://doi.org/10.1038/nri2314>
- Saito, T., Hirai, R., Loo, Y.-M., Owen, D., Johnson, C. L., Sinha, S. C., ... Gale, M. (2007). Regulation of innate antiviral defenses through a shared repressor domain in RIG-I and LGP2. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(2), 582-587. <https://doi.org/10.1073/pnas.0606699104>
- Salanueva, I. J., Novoa, R. R., Cabezas, P., López-Iglesias, C., Carrascosa, J. L., Elliott, R. M., & Risco, C. (2003). Polymorphism and Structural Maturation of Bunyamwera Virus in Golgi and Post-Golgi Compartments. *Journal of Virology*, 77(2), 1368-1381. <https://doi.org/10.1128/JVI.77.2.1368-1381.2003>
- Sameer, A. S., & Nissar, S. (2021). Toll-Like Receptors (TLRs): Structure, Functions, Signaling, and Role of Their Polymorphisms in Colorectal Cancer Susceptibility. *BioMed Research International*, 2021, 1157023. <https://doi.org/10.1155/2021/1157023>
- Samsa, M. M., Mondotte, J. A., Iglesias, N. G., Assunção-Miranda, I., Barbosa-Lima, G., Poian, A. T. D., ... Gamarnik, A. V. (2009). Dengue Virus Capsid Protein Usurps Lipid Droplets for Viral Particle Formation. *PLOS Pathogens*, 5(10), e1000632. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000632>
- Samuel, C. E. (2001). Antiviral Actions of Interferons. *Clinical Microbiology Reviews*, 14(4), 778-809. <https://doi.org/10.1128/CMR.14.4.778-809.2001>
- Samuel, G. H., Wiley, M. R., Badawi, A., Adelman, Z. N., & Myles, K. M. (2016). Yellow fever virus capsid protein is a potent suppressor of RNA silencing that binds double-stranded RNA. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113(48), 13863-13868. <https://doi.org/10.1073/pnas.1600544113>
- Sancho, D., & Reis e Sousa, C. (2012). Signaling by myeloid C-type lectin receptors in immunity and homeostasis. *Annual review of immunology*, 30, 491-529. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-031210-101352>
- Sanofi. (2023). Information on Dengvaxia®. Recuperado 5 de mayo de 2024, de <https://www.sanofi.com/en/our-company/social-impact/responsible-business-values/information-on-dengvaxia>
- Satoh, T., Kato, H., Kumagai, Y., Yoneyama, M., Sato, S., Matsushita, K., ... Takeuchi, O. (2010). LGP2 is a positive regulator of RIG-I- and MDA5-

- mediated antiviral responses. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(4), 1512-1517. <https://doi.org/10.1073/pnas.0912986107>
- Schneider, M., Narciso-Abraham, M., Hadl, S., McMahon, R., Toepfer, S., Fuchs, U., ... Wressnigg, N. (2023). Safety and immunogenicity of a single-shot live-attenuated chikungunya vaccine: A double-blind, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*, 401(10394), 2138-2147. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00641-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00641-4)
- Schnettler, E., Sterken, M. G., Leung, J. Y., Metz, S. W., Geertsema, C., Goldbach, R. W., ... Pijlman, G. P. (2012). Noncoding Flavivirus RNA Displays RNA Interference Suppressor Activity in Insect and Mammalian Cells. *Journal of Virology*, 86(24), 13486-13500. <https://doi.org/10.1128/jvi.01104-12>
- Schoggins, J. W., MacDuff, D. A., Imanaka, N., Gainey, M. D., Shrestha, B., Eitson, J. L., ... Rice, C. M. (2014). Pan-viral specificity of IFN-induced genes reveals new roles for cGAS in innate immunity. *Nature*, 505(7485), 691-695. <https://doi.org/10.1038/nature12862>
- Schuessler, A., Funk, A., Lazear, H. M., Cooper, D. A., Torres, S., Daffis, S., ... Khromykh, A. A. (2012). West Nile Virus Noncoding Subgenomic RNA Contributes to Viral Evasion of the Type I Interferon-Mediated Antiviral Response. *Journal of Virology*, 86(10), 5708-5718. <https://doi.org/10.1128/JVI.00207-12>
- Scotto, G., Massa, S., Spirito, F., & Fazio, V. (2024). Congenital Zika Virus Syndrome: Microcephaly and Orofacial Anomalies. *Life*, 14(1), 55. <https://doi.org/10.3390/life14010055>
- Selinger, M., Novotný, R., Sýs, J., Roby, J. A., Tykalová, H., Ranjani, G. S., ... Štěrbá, J. (2022). Tick-borne encephalitis virus capsid protein induces translational shutoff as revealed by its structural–biological analysis. *Journal of Biological Chemistry*, 298(11). <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2022.102585>
- Selinger, M., Tykalová, H., Štěrbá, J., Věchtová, P., Vavrušková, Z., Lieskovská, J., ... Grubhoffer, L. (2019). Tick-borne encephalitis virus inhibits rRNA synthesis and host protein production in human cells of neural origin. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 13(9), e0007745. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007745>

- Serra, G. C. V., & Plaza, G. A. C. (2023). Fiebre amarilla: Una mirada desde una Región Amazónica del Ecuador. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*, 7(1), 5483-5505. https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v7i1.4867
- Seth, R. B., Sun, L., Ea, C.-K., & Chen, Z. J. (2005). Identification and characterization of MAVS, a mitochondrial antiviral signaling protein that activates NF-kappaB and IRF 3. *Cell*, 122(5), 669-682. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.08.012>
- Sharma, K. B., Vрати, S., & Kalia, M. (2021). Pathobiology of Japanese encephalitis virus infection. *Molecular Aspects of Medicine*, 81, 100994. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2021.100994>
- Sippy, R., Lippi, C., Stewart Ibarra, A., & Ryan, S. (2020). Endemic and Emerging Arboviruses of Mosquitoes in Ecuador. *Práctica Familiar Rural*, 5. <https://doi.org/10.23936/pfr.v5i2.165>
- Slon Campos, J. L., Mongkolsapaya, J., & Screaton, G. R. (2018). The immune response against flaviviruses. *Nature Immunology*, 19(11), 1189-1198. <https://doi.org/10.1038/s41590-018-0210-3>
- Slonchak, A., Parry, R., Pullinger, B., Sng, J. D. J., Wang, X., Buck, T. F., ... Khromykh, A. A. (2022). Structural analysis of 3'UTRs in insect flaviviruses reveals novel determinants of sfRNA biogenesis and provides new insights into flavivirus evolution. *Nature Communications*, 13(1), 1279. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-28977-3>
- Sotcheff, S., & Routh, A. (2020). Understanding Flavivirus Capsid Protein Functions: The Tip of the Iceberg. *Pathogens*, 9(1), 42. <https://doi.org/10.3390/pathogens9010042>
- Souza-Neto, J. A., Powell, J. R., & Bonizzoni, M. (2019). Aedes aegypti vector competence studies: A review. *Infection, Genetics and Evolution: Journal of Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics in Infectious Diseases*, 67, 191-209. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2018.11.009>
- Spel, L., & Martinon, F. (2021). Detection of viruses by inflammasomes. *Current Opinion in Virology*, 46, 59-64. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2020.10.001>
- Sprokholt, J., Helgers, L. C., & Geijtenbeek, T. B. (2017). Innate immune receptors drive dengue virus immune activation and disease. *Future Virology*, 13(4), 287-305. <https://doi.org/10.2217/fvl-2017-0146>

- Sprokholt, J. K., Kaptein, T. M., van Hamme, J. L., Overmars, R. J., Gringhuis, S. I., & Geijtenbeek, T. B. H. (2017). RIG-I-like Receptor Triggering by Dengue Virus Drives Dendritic Cell Immune Activation and TH1 Differentiation. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, 198(12), 4764-4771. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1602121>
- Sridhar Saranya, Luedtke Alexander, Langevin Edith, Zhu Ming, Bonaparte Matthew, Machabert Tiffany, ... DiazGranados Carlos A. (2018). Effect of Dengue Serostatus on Dengue Vaccine Safety and Efficacy. *New England Journal of Medicine*, 379(4), 327-340. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800820>
- Stewart Ibarra, A. M., Ryan, S. J., Beltrán, E., Mejía, R., Silva, M., & Muñoz, A. (2013). Dengue vector dynamics (*Aedes aegypti*) influenced by climate and social factors in Ecuador: Implications for targeted control. *PloS One*, 8(11), e78263. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078263>
- Stewart-Ibarra, A. M., Ryan, S. J., Kenneson, A., King, C. A., Abbott, M., Barbachano-Guerrero, A., ... Endy, T. P. (2018). The Burden of Dengue Fever and Chikungunya in Southern Coastal Ecuador: Epidemiology, Clinical Presentation, and Phylogenetics from the First Two Years of a Prospective Study. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 98(5), 1444-1459. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.17-0762>
- Stone, A. E. L., Green, R., Wilkins, C., Hemann, E. A., & Gale, M. (2019). RIG-I-like receptors direct inflammatory macrophage polarization against West Nile virus infection. *Nature Communications*, 10(1), 3649. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11250-5>
- Sun, L., Wu, J., Du, F., Chen, X., & Chen, Z. J. (2013). Cyclic GMP-AMP synthase is a cytosolic DNA sensor that activates the type I interferon pathway. *Science (New York, N.Y.)*, 339(6121), 786-791. <https://doi.org/10.1126/science.1232458>
- Sun, Y., Li, J., Gao, G. F., Tien, P., & Liu, W. (2018). Bunyavirales ribonucleoproteins: The viral replication and transcription machinery. *Critical Reviews in Microbiology*, 44(5), 522-540. <https://doi.org/10.1080/1040841X.2018.1446901>
- Sung, P.-S., Chang, W.-C., & Hsieh, S.-L. (2020). CLEC5A: A Promiscuous Pattern Recognition Receptor to Microbes and Beyond. En S.-L. Hsieh (Ed.), *Lectin in Host Defense Against Microbial Infections* (pp. 57-73). Singapore: Springer Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-15-1580-4_3

- Takeuchi, O., & Akira, S. (2009). Innate Immunity to Virus Infection. *Immunological reviews*, 227(1), 75-86. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2008.00737.x>
- Tassaneeritthep, B., Burgess, T. H., Granelli-Piperno, A., Trumpfheller, C., Finke, J., Sun, W., ... Marovich, M. A. (2003). DC-SIGN (CD209) mediates dengue virus infection of human dendritic cells. *The Journal of Experimental Medicine*, 197(7), 823-829. <https://doi.org/10.1084/jem.20021840>
- Tavčar Verdev, P., Potokar, M., Korva, M., Resman Rus, K., Kolenc, M., Avšič Županc, T., ... Jorgačevski, J. (2022). In human astrocytes neurotropic flaviviruses increase autophagy, yet their replication is autophagy-independent. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 79(11), 566. <https://doi.org/10.1007/s00018-022-04578-7>
- tenOever, B. R. (2016). The Evolution of Antiviral Defense Systems. *Cell Host & Microbe*, 19(2), 142-149. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.01.006>
- Thomas, D., Blakqori, G., Wagner, V., Banholzer, M., Kessler, N., Elliott, R. M., ... Weber, F. (2004). Inhibition of RNA Polymerase II Phosphorylation by a Viral Interferon Antagonist *. *Journal of Biological Chemistry*, 279(30), 31471-31477. <https://doi.org/10.1074/jbc.M400938200>
- Thompson, M. R., Kaminski, J. J., Kurt-Jones, E. A., & Fitzgerald, K. A. (2011). Pattern Recognition Receptors and the Innate Immune Response to Viral Infection. *Viruses*, 3(6), 920-940. <https://doi.org/10.3390/v3060920>
- Thurmond, S., Wang, B., Song, J., & Hai, R. (2018). Suppression of Type I Interferon Signaling by Flavivirus NS5. *Viruses*, 10(12), 712. <https://doi.org/10.3390/v10120712>
- Tolomeo, M., Cavalli, A., & Cascio, A. (2022). STAT1 and Its Crucial Role in the Control of Viral Infections. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(8), 4095. <https://doi.org/10.3390/ijms23084095>
- Torres Pedraza, S., Betancur, J. G., & Urcuqui-Inchima, S. (2010). Viral recognition by the innate immune system: The role of pattern recognition receptors. *Colombia Médica*, 41(4), 377-387.
- Tremblay, N., Freppel, W., Sow, A. A., & Chatel-Chaix, L. (2019). The Interplay between Dengue Virus and the Human Innate Immune System: A Game of Hide and Seek. *Vaccines*, 7(4), 145. <https://doi.org/10.3390/vaccines7040145>

- Tsheten, T., Clements, A. C. A., Gray, D. J., Adhikary, R. K., Furuya-Kanamori, L., & Wangdi, K. (2021). Clinical predictors of severe dengue: A systematic review and meta-analysis. *Infectious Diseases of Poverty*, 10(1), 123. <https://doi.org/10.1186/s40249-021-00908-2>
- Tsuda, Y., Mori, Y., Abe, T., Yamashita, T., Okamoto, T., Ichimura, T., ... Matsuura, Y. (2013). Nucleolar Protein B23 Interacts with Japanese Encephalitis Virus Core Protein and Participates in Viral Replication. *Microbiology and Immunology*, 50(3), 225-234. <https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.2006.tb03789.x>
- van Bree, J. W. M., Visser, I., Duyvestyn, J. M., Aguilar-Bretones, M., Marshall, E. M., van Hemert, M. J., ... Fros, J. J. (2023). Novel approaches for the rapid development of rationally designed arbovirus vaccines. *One Health*, 16, 100565. <https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2023.100565>
- van den Elsen, K., Chew, B. L. A., Ho, J. S., & Luo, D. (2023). Flavivirus nonstructural proteins and replication complexes as antiviral drug targets. *Current Opinion in Virology*, 59, 101305. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2023.101305>
- van den Elsen, K., Quek, J. P., & Luo, D. (2021). Molecular Insights into the Flavivirus Replication Complex. *Viruses*, 13(6), 956. <https://doi.org/10.3390/v13060956>
- van Leur, S. W., Heunis, T., Munnur, D., & Sanyal, S. (2021). Pathogenesis and virulence of flavivirus infections. *Virulence*, 12(1), 2814-2838. <https://doi.org/10.1080/21505594.2021.1996059>
- van Meer, M. P. A., Mögling, R., Klaasse, J., Chandler, F. D., Pas, S. D., van der Eijk, A. A., ... GeurtsvanKessel, C. H. (2017). Re-evaluation of routine dengue virus serology in travelers in the era of Zika virus emergence. *Journal of Clinical Virology: The Official Publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 92, 25-31. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2017.05.001>
- Vasudevan, D., & Don Ryoo, H. (2015). Chapter Seven—Regulation of Cell Death by IAPs and Their Antagonists. En H. Steller (Ed.), *Current Topics in Developmental Biology* (pp. 185-208). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/bs.ctdb.2015.07.026>
- Vega-Rúa, A., Zouache, K., Girod, R., Failloux, A.-B., & Lourenço-de-Oliveira, R. (2014). High Level of Vector Competence of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* from Ten American Countries as a Crucial Factor in the Spread of Chikungunya Virus. *Journal of Virology*, 88(11), 6294-6306. <https://doi.org/10.1128/jvi.00370-14>

- Villar Luis, Dayan Gustavo Horacio, Arredondo-García José Luis, Rivera Doris Maribel, Cunha Rivaldo, Deseda Carmen, ... Noriega Fernando. (2015). Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Children in Latin America. *New England Journal of Medicine*, 372(2), 113-123. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411037>
- Wang, H., Yuan, M., Wang, S., Zhang, L., Zhang, R., Zou, X., ... Wu, Z. (s. f.). STAT3 Regulates the Type I IFN-Mediated Antiviral Response by Interfering with the Nuclear Entry of STAT1. Recuperado 3 de octubre de 2023, de <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/19/4870>
- Wang, Q., Xin, X., Wang, T., Wan, J., Ou, Y., Yang, Z., ... Kong, L. (2019). Japanese Encephalitis Virus Induces Apoptosis and Encephalitis by Activating the PERK Pathway. *Journal of Virology*, 93(17), 10.1128/jvi.00887-19. <https://doi.org/10.1128/jvi.00887-19>
- Wang, X., Yuan, Y., Liu, Y., & Zhang, L. (2022). Arm race between Rift Valley fever virus and host. *Frontiers in Immunology*, 13. Recuperado de <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2022.1084230>
- Wang, Y., Ling, L., Zhang, Z., & Marin-Lopez, A. (2022). Current Advances in Zika Vaccine Development. *Vaccines*, 10(11), 1816. <https://doi.org/10.3390/vaccines10111816>
- Ward, S. G., Bacon, K., & Westwick, J. (1998). Chemokines and T Lymphocytes: More than an Attraction. *Immunity*, 9(1), 1-11. [https://doi.org/10.1016/S1074-7613\(00\)80583-X](https://doi.org/10.1016/S1074-7613(00)80583-X)
- Webb, L. G., Veloz, J., Pintado-Silva, J., Zhu, T., Rangel, M. V., Mutetwa, T., ... Fernandez-Sesma, A. (2020). Chikungunya virus antagonizes cGAS-STING mediated type-I interferon responses by degrading cGAS. *PLOS Pathogens*, 16(10), e1008999. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008999>
- Wellton, M. (2024). Llegan a Brasil primeras dosis de vacuna japonesa contra el dengue. Recuperado 5 de mayo de 2024, de Agência Brasil website: <https://agenciabrasil.ebc.com.br/es/saude/noticia/2024-01/llegan-brasil-primeras-dosis-de-vacuna-japonesa-contra-el-dengue>
- Welte, T., Reagan, K., Fang, H., Machain-Williams, C., Zheng, X., Mendell, N., ... Wang, T. (2009). Toll-like receptor 7-induced immune response to cutaneous West Nile virus infection. *The Journal of General Virology*, 90(Pt 11), 2660-2668. <https://doi.org/10.1099/vir.0.011783-0>

- West, A. P., Khoury-Hanold, W., Staron, M., Tal, M. C., Pineda, C. M., Lang, S. M., ... Shadel, G. S. (2015). Mitochondrial DNA stress primes the antiviral innate immune response. *Nature*, 520(7548), 553-557. <https://doi.org/10.1038/nature14156>
- WHO. (2022). Chikungunya fact sheet. Recuperado 5 de mayo de 2024, de <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chikungunya>
- Wichgers Schreur, P. J., Kormelink, R., & Kortekaas, J. (2018). Genome packaging of the Bunyavirales. *Current Opinion in Virology*, 33, 151-155. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2018.08.011>
- Wilder-Smith, A. (2024). TAK-003 dengue vaccine as a new tool to mitigate dengue in countries with a high disease burden. *The Lancet Global Health*, 12(2), e179-e180. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(23\)00590-9](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(23)00590-9)
- Wilken, L., & Rimmelzwaan, G. (2020). Adaptive Immunity to Dengue Virus: Slippery Slope or Solid Ground for Rational Vaccine Design? Recuperado 14 de septiembre de 2023, de <https://www.mdpi.com/2076-0817/9/6/470>
- World Health Organization. (1967). *Arboviruses and Human Disease* (N.º 369). Recuperado de https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/40664/WHO_TRS_369.pdf?sequence=1
- Wu, M.-F., Chen, S.-T., Yang, A.-H., Lin, W.-W., Lin, Y.-L., Chen, N.-J., ... Hsieh, S.-L. (2013). CLEC5A is critical for dengue virus-induced inflammasome activation in human macrophages. *Blood*, 121(1), 95-106. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-05-430090>
- Wu, P., Yu, X., Wang, P., & Cheng, G. (2019). Arbovirus lifecycle in mosquito: Acquisition, propagation and transmission. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, 21, e1. <https://doi.org/10.1017/erm.2018.6>
- Xia, Y., Pauza, M. E., Feng, L., & Lo, D. (1997). RelB regulation of chemokine expression modulates local inflammation. *The American Journal of Pathology*, 151(2), 375-387.
- Xie, C. B., Jane-Wit, D., & Pober, J. S. (2020). Complement Membrane Attack Complex. *The American Journal of Pathology*, 190(6), 1138-1150. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2020.02.006>
- Yakass, M. B., Franco, D., & Quaye, O. (2020). Yellow Fever Virus Down-Regulates mRNA Expression of SOCS1 in the Initial Phase of Infection in Human Cell Lines. *Viruses*, 12(8), 802. <https://doi.org/10.3390/v12080802>

- Yang, Q., & Shu, H.-B. (2020). Deciphering the pathways to antiviral innate immunity and inflammation. En *Advances in Immunology* (Vol. 145, pp. 1-36). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/bs.ai.2019.11.001>
- Ye, J., Zhu, B., Fu, Z. F., Chen, H., & Cao, S. (2013). Immune evasion strategies of flaviviruses. *Vaccine*, 31(3), 461-471. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.11.015>
- Yoneyama, M., Kikuchi, M., Matsumoto, K., Imaizumi, T., Miyagishi, M., Taira, K., ... Fujita, T. (2005). Shared and Unique Functions of the DExD/H-Box Helicases RIG-I, MDA5, and LGP2 in Antiviral Innate Immunity1. *The Journal of Immunology*, 175(5), 2851-2858. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.175.5.2851>
- Young, P. R. (2018). Arboviruses: A Family on the Move. En R. Hilgenfeld & S. G. Vasudevan (Eds.), *Dengue and Zika: Control and Antiviral Treatment Strategies* (pp. 1-10). Singapore: Springer. https://doi.org/10.1007/978-981-10-8727-1_1
- Zeng, Q., Liu, J., Li, Z., Zhang, Y., Zu, S., Ding, X., & Zhang, H. (2023). Japanese encephalitis virus NS4B inhibits interferon beta production by targeting TLR3 and TRIF. *Veterinary Microbiology*, 284, 109849. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2023.109849>
- Zhang, C., Shang, G., Gui, X., Zhang, X., Bai, X.-C., & Chen, Z. J. (2019). Structural basis of STING binding with and phosphorylation by TBK1. *Nature*, 567(7748), 394-398. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1000-2>
- Zhang, S., He, Y., Wu, Z., Wang, M., Jia, R., Zhu, D., ... Cheng, A. (2023). Secretory pathways and multiple functions of nonstructural protein 1 in flavivirus infection. *Frontiers in Immunology*, 14, 1205002. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1205002>
- Zhang, Y.-G., Chen, H.-W., Zhang, H.-X., Wang, K., Su, J., Chen, Y.-R., ... Cui, M. (2022). EGFR Activation Impairs Antiviral Activity of Interferon Signaling in Brain Microvascular Endothelial Cells During Japanese Encephalitis Virus Infection. *Frontiers in Microbiology*, 13. Recuperado de <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2022.894356>
- Zheng, Y., Liu, Q., Wu, Y., Ma, L., Zhang, Z., Liu, T., ... Cui, J. (2018). Zika virus elicits inflammation to evade antiviral response by cleaving cGAS via NS1-caspase-1 axis. *The EMBO Journal*, 37(18), e99347. <https://doi.org/10.15252/emboj.201899347>

- Zhu, Y., He, Z., & Qi, Z. (2023). Virus-host Interactions in Early Japanese Encephalitis Virus Infection. *Virus Research*, 331, 199120. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2023.199120>
- Zmurko, J., Neyts, J., & Dallmeier, K. (2015). Flaviviral NS4b, chameleon and jack-in-the-box roles in viral replication and pathogenesis, and a molecular target for antiviral intervention. *Reviews in Medical Virology*, 25(4), 205-223. <https://doi.org/10.1002/rmv.1835>

3.2. Epidemiología del virus del Papiloma humano en mujeres ecuatorianas con lesiones cervicouterinas y cáncer

César Bedoya^{1, 2}, Gustavo Escobar³, Maylen Espinosa⁴, Angel Ortiz⁵, Sunny Sánchez², Yudira Soto⁶, Peter Chedraui⁷.

¹ Laboratorio de Biología Molecular, Hospital” Luis Vernaza”, Loja 700, Guayaquil, Ecuador

² Facultad de Ciencias de la Salud y Desarrollo Humano, Universidad ECOTEC, Vía Samborondón Km. 13.5, Samborondón, Ecuador.

³ Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Av. Pdte. Carlos Julio Arosemena Tola Km 1 ½, Guayaquil, Ecuador.

⁴ Laboratorio de Microbiología, Hospital IESS “Ceibos” Av. del Bombero, Guayaquil, Ecuador.

⁵ Laboratorio KOCH, Costanera 1000 entre Ilanes y Mirtos, Urdesa Central, Guayaquil, Ecuador

⁶ Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí”, Autopista Novia del Mediodía, Km 6 ½, La Lisa, La Habana, Cuba.

⁷ Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad “Espíritu Santo”, Km. 2.5 Vía a Samborondón, Samborondón, Ecuador.

3.2.1. Biología

3.2.1.1. Características generales del Virus del Papiloma Humano

Son virus desnudos, la cápside viral presenta simetría icosaédrica, tiene un diámetro de 55 nm y está compuesta por 72 capsómeros, de los cuales 60 son hexonas y el resto pentonas. Está formada por dos proteínas estructurales; denominadas L1, y L2, proteínas de la cápside (Figura 3.2.1). Al ser virus desnudos, los VPH son relativamente resistentes al calor y a los solventes orgánicos, incluso muestran una resistencia y estabilidad mayor que otros virus desnudos (Howley, Schiller, y Lowy 2013; Santos-López et al. 2015)

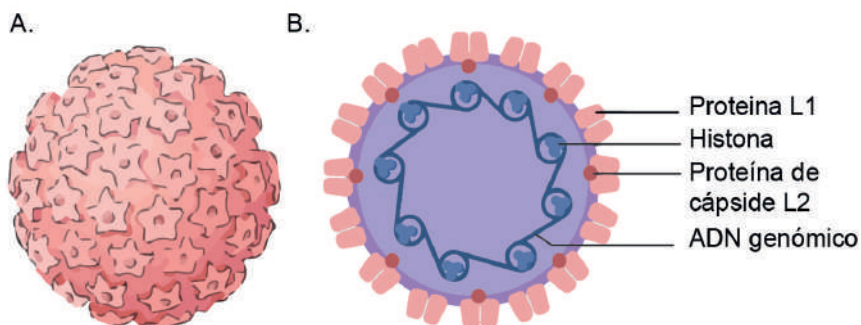


Figura 3.2.1. A) Imagen en 3D de un virión que ha sido reconstruido por medios informáticos a partir de imágenes obtenidas por microscopía crioelectrónica B) Diagrama de la cápside del VPH, donde se observa la proteína principal de la cápside L1, así como el genoma viral empaquetado con histonas celulares. Modificada de Hulo et al. 2011.

3.2.1.2. Organización genómica del virus

Su genoma es un ADN circular de doble hebra lineal de 8 kb, con un diámetro de 52-55 nm. Posee en promedio ocho marcos abiertos de lectura (MAL) importantes, que son expresados a través de ácidos ribonucleicos mensajeros (ARNm) policistrónicos (Howley et al. 2013; Santos-López et al. 2015).

Este codifica para nueve genes, los cuales se clasifican en:

1. Regiones tempranas (E, por “early”). Contienen aproximadamente 4000 pares de base. Contiene los genes E1, E2, E4, E5, E6 y E7 que codifican para proteínas transformadoras, replicadoras y reguladoras.
2. Región tardía (L, por “late”), posee 3000 pares de base (pb). Comprende los genes L1 y L2 que codifican para proteínas estructurales de la cápsida.
3. Región reguladora. Conocida como la Región Larga de Control o LCR, por sus siglas en inglés (Long Control Región). Contiene 1000 pb y en ella se encuentran los sitios donde se unen los factores de transcripción que controlan la replicación viral y la expresión génica (Bernard 2013; van Doorslaer et al. 2018) (Figura 3.2.2).

La función de los genes localizados en las diferentes regiones del genoma del VPH, así como de las proteínas codificadas, se resume en la Tabla 3.2.1.

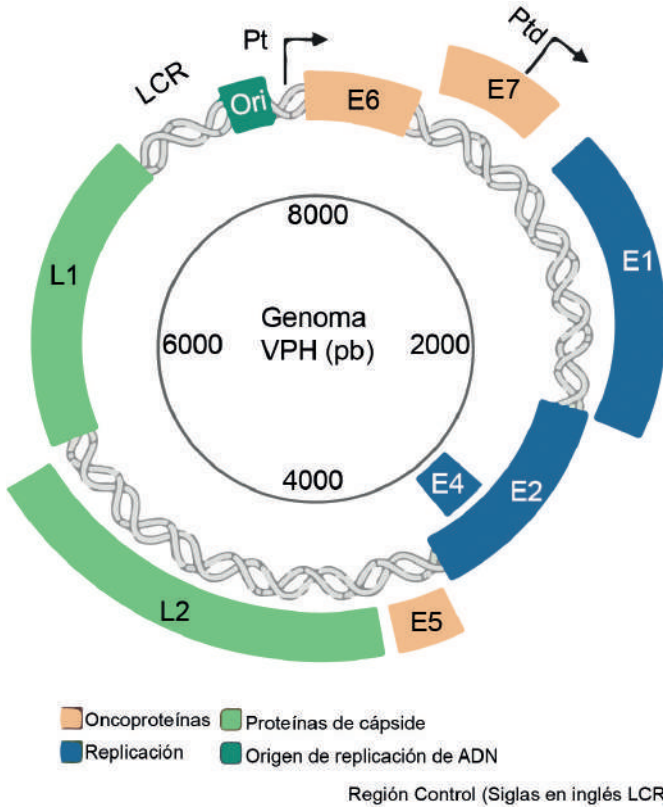


Figura 3.2.2. Estructura del genoma del Virus del Papiloma Humano. Región E temprana que contiene los genes E1, E2, E4, E5 y los oncogenes E6 y E7 causantes de la transformación maligna de la célula infectada. E1 y E2 mantienen bajos los niveles de expresión de E6 y E7. La integración al genoma de la célula infectada ocurre en las regiones E1 y E2, produciéndose sobre expresión de los oncogenes virales, su expresión es impulsada por el promotor temprano viral Pt. La región tardía que codifica L1 y L2 son proteínas de la cápside necesarias para formar nuevas partículas virales y su expresión es impulsada por el promotor tardío viral Ptd. La región reguladora LCR no es codificante y desempeña un papel importante en la regulación de la replicación viral y la transcripción del ADN viral. Adaptado de (Doorbar et al. 2015)

3.2.1.3. Organización estructural del virus

Las proteínas que forman la cápsida contienen 360 copias de la proteína

mayoritaria (L1) y de la proteína minoritaria (L2), sólo 12 copias. L1, es una proteína de 55 kD, constituye el 83% de la cápsida, posee la capacidad de auto ensamblarse espontáneamente en partículas similares a virus (VLP- del inglés, virus like particles). Así mismo, ayuda en el ensamblaje de estos VLP hacia las células diferenciadas de las capas superficiales del epitelio cervical (Bernard 2013; Santos-López et al. 2015).

Tabla 3.2.1.

Principales funciones de regiones del genoma y las proteínas del VPH

REGIÓN	FUNCIÓN
LCR	Sitio de unión de factores de transcripción, controla la expresión génica.
E6	Promueve la inmortalización celular mediante la degradación de p53, modifica la adhesión celular y la diferenciación por la degradación Tap63 y p73.
E7	Promueve la degradación de pRb permitiendo la progresión de la fase S del ciclo celular, induce a la inestabilidad cromosomal.
E5	Induce a la proliferación celular, contribuye a la evasión de la apoptosis, regula a la baja expresión del complejo mayor de histocompatibilidad.
E1	ADN helicasa dependiente de ATP, participa en la replicación viral.
E2	Co-activador de la replicación del ADN viral, represor transcripcional de E6 y E7, regula el ciclo celular y la apoptosis, interactúa con la cromatina para la segregación del genoma viral.
E4	Se une a las proteínas del citoesqueleto para alterar su estructura en la fase G2.
L1	Proteína estructural mayoritaria, se auto ensambla en capsómeros, interactúa con la proteína L2 para formar la cápsida.
L2	Proteína menor de la cápsida.

Nota: Extraído de (Bernard 2013; Santos-López et al. 2015).

3.2.1.4. Taxonomía

Estos virus pertenecen a la familia Papillomaviridae. Los géneros de esta familia se han designado con letras griegas (ejemplo Alpha Papillomavirus). Hasta el momento se han descrito 39 géneros, de los cuales el VPH posee especies en cinco de estos géneros: Alphapapillomavirus, Betapapillomavirus, Gammapapillomavirus, Mupapillomavirus y Nupapillomavirus (Tabla 3.2.2) (Bzhalava, Eklund, y Dillner 2015).

Tabla 3.2.2.*Clasificación taxonómica del VPH*

GÉNEROS	ESPECIES	TIPOS
<i>Alphapapillomavirus</i>	14	61
<i>Betapapillomavirus</i>	5	46
<i>Gamma papillomavirus</i>	27	77
<i>Mupapillomavirus</i>	2	1
<i>Nupapillomavirus</i>	1	1

Nota: Extraído de (Bernard 2013; van Doorslaer et al. 2018; Villiers et al. 2004).

3.2.2. Epidemiología y clínica**3.2.2.1. Clasificación del VPH está basada en la secuencia nucleotídica del MAL (Marco Abierto de Lectura)**

Se han identificado unos 360 potenciales genotipos diferentes de VPH (Castellsague et al. 2016; Gonzalez-Andrade y Sanchez 2009; Mejía et al. 2016; Tornesello et al. 2008), con relación al estudio del género Alpha Papillomavirus asociado con lesiones patológicas y oncogénicas. Esta familia está compuesta por los linajes, variantes y sublinajes, que también se organizan en grupos de especies: Alpha-3 (VPH 61), Alpha-5 (VPH 26, 51, 69 y 82), Alpha-6 (VPH 30, 53, 56, 66), Alpha-7 (VPH 18, 39, 45, 59, 68, 70, 85 y 97), Alpha-9 (VPH 16, 31, 33, 35, 52, 58 y 67), Alpha-10 (VPH 6 y 11) (Bzhalava et al. 2015). Los genotipos de la especie Alpha Papillomavirus-9 han demostrado poseer una gran importancia clínica y epidemiológica, pues incluyen al VPH 16, al igual que los VPH 31, 33, 35, 52 y 58; siendo la excepción el VPH 67 debido a su baja prevalencia (Bernard 2013).

3.2.2.2. Variantes del VPH

Hay numerosas variantes de acuerdo con su origen geográfico y sus relaciones filogenéticas como: Linaje A (europeas y asiáticas), Linajes B y C (africanas) y Linaje D (asiático-americanas) (Burk, Harari, y Chen 2013). La contribución de las variantes genéticas a la carcinogénesis del cáncer cervicouterino puede ser dividida en 4 formas: (i) Adquisición de la infección por exposición (diferencias en la infectividad); (ii) persistencia a largo plazo mayor a uno o dos años puede reflejar diferencias virales en la respuesta inmunitaria del huésped u otras propiedades biológicas; (iii) el desarrollo de lesiones cervicales

precursoras debido a la persistencia (iv) diferencias en la desregulación de la diferenciación celular o acumulación de cambios celulares somáticos en las células premalignas o del estroma; y por último, (v) invasión de células que contienen VPH (Bedoya-Pilozo 2022; Molet et al. 2019).

3.2.2.3. Ciclo biológico del VPH

El ciclo biológico del VPH está relacionado con el objetivo de infectar al epitelio estratificado buscando llegar a las células basales. La forma en que penetran los viriones es a través de áreas dañadas del epitelio, provocadas en su mayoría por abrasiones menores, las cuales pueden suscitarse durante las relaciones sexuales (Insinga, Dasbach, y Elbasha 2009; Sanjose, Brotons, y Pavon 2018). A través de un receptor de membrana, la molécula $\alpha 6$ -Integrina, nombrado $\alpha 6$ -Integrina, el VPH se une a su célula blanco. El VPH virus inicia su ciclo infectando a las células de las capas basales del epitelio, donde inicia la transcripción de sus genes. Una vez que penetra a las células por endocitosis, se produce un proceso de desnudamiento y el ADN se dirige al núcleo donde se mantiene de forma episomal. El ADN viral permanece en ese estado episomal (circular) fuera de los cromosomas del hospedador, replicándose a niveles muy bajos en coordinación con la división celular. El proceso de replicación queda limitado al ciclo celular, debido a que el VPH no codifica para proteínas con actividad ADN polimerasa. En un inicio, la proteína E2 es la que controla la replicación viral, pero, cuando las células han avanzado a la superficie del epitelio, estas maduran, proceso durante el cual las proteínas E6 y E7 actúan en el ciclo celular posibilitando el ensamblaje de los viriones y la replicación viral (Figura 3.2.3). Las células basales se diferencian en queratinocitos y dejan de replicarse, y cuando alcanzan las capas superficiales, se posibilita la expresión de los genes tardíos y se produce el ensamblaje de las partículas del virus y su posterior liberación (Doorbar et al. 2015; Howley et al. 2013; Sanjose et al. 2018; Schiffman et al. 2016).

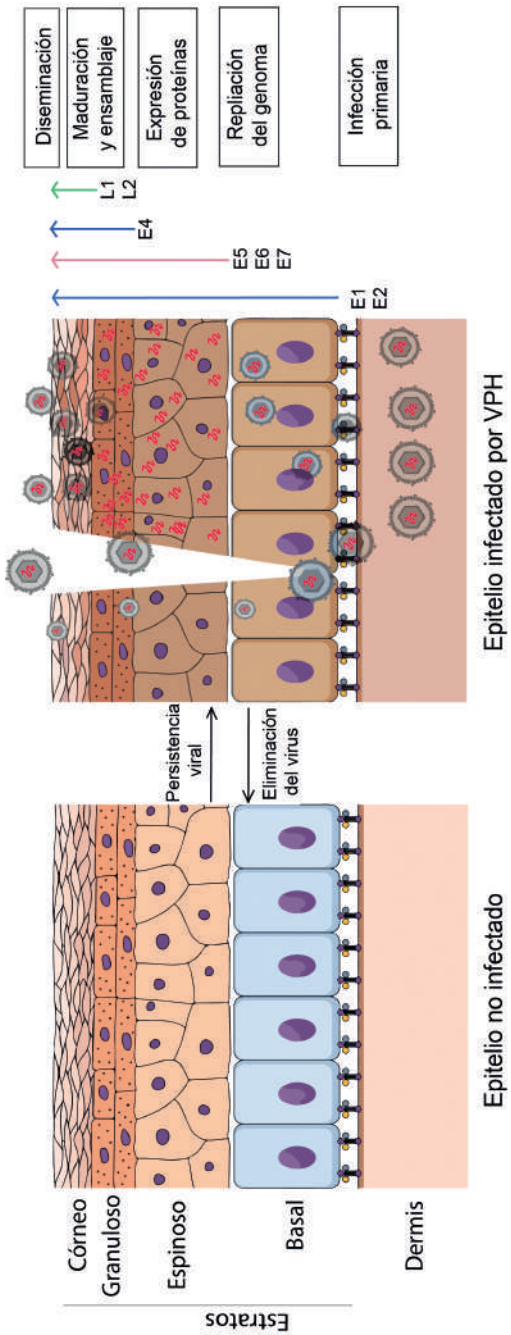


Figura 3.2.3. Ciclo de VPH. Extraído de (Mallory et al 2017) y modificado en mind the graph. El virus VPH infecta primero las células epiteliales basales indiferenciadas y luego la progenie viral se produce en células hijas diferenciadas en las capas epiteliales superiores.

Cuando la infección es transitoria, el VPH se encuentra de forma episomal en el núcleo, sin integrarse al ADN del hospedador. Para integrarse necesita de las proteínas virales E6 y E7, las cuales degradan las proteínas supresoras de tumores, p53 y la pRb. La supresión de la p53 induce a la célula a perder su capacidad de monitoreo del estado del ADN de la célula, inhibiendo además la apoptosis. Por otro lado, al suprimir la acción de la pRb, esto hace que la célula se divide permanentemente (Garza-Salazar, Morales-Vasquez, y Meneses-García 2017; Mirabello et al. 2018; Oyervides-Muñoz et al. 2018; Schiffman et al. 2016; The Cancer Genome Atlas Research Network 2017). Esta desregulación de control del ciclo celular favorece la transformación de la célula y la progresión al cáncer cervical.

3.2.2.4. Manifestaciones clínicas

Los VPH se dividen en tres grupos principales, de acuerdo con sus características clínicas: cutáneos, muco-cutáneos y aquellos asociados con el desorden recesivo autosomal raro, Epidermodisplasia Verruciforme (EV). Los VPH cutáneos pertenecen al género Beta, con pocos miembros en los géneros, Gamma, Mu y Un; mientras que el género Alpha contiene a todos los VPH mucosos y algunos del tipo cutáneo (Cubie 2013). También, pueden ser agrupados de acuerdo con las zonas anatómicas donde son encontrados: piel externa, mucosas anogenitales y orales, Tabla 3.2.3.

Mientras ciertos tipos de VPH se asocian con características morfológicas particulares, la asociación no es absoluta y la infección por VPH puede ser productiva, subclínica o latente, tanto en piel como en mucosas. Las lesiones productivas como las verrugas pueden ser vistas clínicamente, mientras que las infecciones subclínicas de las mucosas necesitan herramientas adicionales tales como el examen microscópico con la ayuda del ácido acético aplicado tópicamente (Cubie 2013).

Tabla 3.2.3.*Enfermedades provocadas por diferentes tipos de VPH en humanos³*

Localización	Enfermedad característica	Tipo de VPH	
		Bajo riesgo	Alto riesgo
<i>Cutánea</i>	Verrugas vulgares	1, 2, 4, 7, 26, 27, 29, 57	
	Verrugas planas	3, 10, 28, 41	
	Verrugas plantares	1, 4, 57, 60, 63, 65	66
	Epidermodisplasia Verruciforme	9, 12, 14, 15, 17, 19, 20, 21, 5, 8, 22, 23, 24, 25, 36, 37, 38, 46, 47, 49, 50	
	Condiloma acuminado	6, 11, 30, 32, 40, 41, 42, 43, 44, 54, 55, 61, 70, 72, 81	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 59
<i>Genital</i>	LSIL	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 59
	HSIL		16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59
	Carcinomas escamosos invasivos		
	Adenocarcinoma		
	Carcinomas adenoescamosos		
<i>Cabeza y Cuello</i>	Papiloma laríngeo	6, 11, 32	
	Papilomas orales	13, 16, 32, 57	
	Carcinomas escamosos invasivos (cavidad oral, orofaringe, laríngeo)	6, 11	16, 18, 31, 33, 35, 51

Nota: Adaptado de Medicina Interna de Farreras (Rozman Borstnar y Cardellach 2017).

Los VPH latentes son detectables solamente a través de la demostración del ADN del VPH en piel y mucosas clínicamente sanas. Las infecciones productivas están asociadas con la expresión total de genes virales y la producción de partículas virales maduras, mientras que, en infecciones persistentes, se suspenden las funciones celulares normales y se anulan los eventos tardíos del ciclo de vida de los virus. Aproximadamente el 70% de las infecciones por VPH se resuelven de forma espontánea en un año y el 90 % en dos años, mientras que la persistencia por VPH se desarrolla en el resto de los casos. Las lesiones de alto grado y el CaCU aparecen en un periodo de cinco años, como promedio (Dutta et al. 2016; Kodaman et al. 2014).

3.2.3. Diagnóstico

3.2.3.1. Diagnóstico citológico e histológico de las lesiones cervicales.

La mayor parte de las infecciones con VPH en mujeres jóvenes son transitorias y tienen poca importancia a largo plazo. El 70% de las infecciones desaparecen en un año y el 90 % en dos años (Kiseleva VI et al. 2019). Los VPH de bajo riesgo causan generalmente verrugas genitales y lesiones cervicales de bajo grado. En el caso de los VPH de alto riesgo, cuando la infección persiste, entre el 5% y el 10% de las mujeres infectadas, existe el riesgo de desarrollar lesiones precancerosas en el cuello uterino, que pueden progresar a CaCU. Este proceso normalmente lleva entre 15 y 20 años, dando muchas oportunidades a la detección y el tratamiento de las lesiones precancerosas, a menudo con altas tasas de curación. El CaCU se origina fundamentalmente en la zona de transición o transformación celular del cuello uterino. Las células normales se transforman gradualmente pasando por diferentes estadios hasta convertirse en células neoplásicas (Kiseleva VI et al. 2019).

El sistema de Bethesda posibilita normalizar los resultados de los estudios histopatológicos de frotis cervicales. Este sistema fue creado en 1988; en virtud de los avances en las técnicas de tamizaje y la masiva utilización de las vacunas contra VPH, y ha sido objeto de varias actualizaciones, la última se realizó una actualización en el año 2014 (Nayar y Wilbur 2014; Solomon et al. 2002). Este sistema permite interpretar las anomalías en las células epiteliales, clasificándolas en dos grandes grupos: de células escamosas y de células glandulares (Nayar y Wilbur 2014). Las de células escamosas son de dos tipos: Atípicas, que a su vez se dividen en 4 categorías en orden creciente del grado de displasia y Carcinoma de células escamosas. La división en la terminología para el reporte de la atipia está relacionada con la historia natural y la evolución de la infección por VPH. En este sentido se pueden producir cambios de bajo grado por infecciones transitorias o lesiones de alto grado por infecciones persistentes de larga evolución. Las de células glandulares, que se dividen en atipias, adenocarcinomas de diverso grado y otros tipos de cáncer (Figura 3.2.4).

Con respecto a la histología, existe una clasificación histológica, publicada en el año 1995, conocida como Sistema de Richart (Richart 1995) y que es todavía el método utilizado para el diagnóstico histológico de las lesiones cervicales. Mediante este sistema, las lesiones cervicales se clasifican en: no útil, negativo para células neoplásicas, infección con VPH, neoplasia intraepitelial cervical de grado 1 (NIC 1), neoplasia intraepitelial cervical de grado 2 (NIC 2), neoplasia intraepitelial cervical de grado 3 (NIC 3), carcinoma in situ, carcinoma invasor, célula neoplásica de otro origen e infecciones por

gérmenes específicos u otras observaciones. En este caso la clasificación de NIC 1 incluye los casos con displasia leve, la NIC 2 incluye casos con displasia moderada y la NIC 3 incluye aquellos casos con displasia severa o carcinoma in situ. Este sistema de clasificación histológica se actualizó durante los últimos años, para homogeneizar criterios con el sistema de clasificación citológica de Bethesda (Solomon et al. 2002).

INTERPRETACIÓN/RESULTADO

Negativa para lesión intraepitelial o Malignidad

- No existe evidencia celular de neoplasia.

Hallazgos no neoplásicos (opcional):

- Variaciones celulares no neoplásicas: metaplasia escamosa, cambios queratóticos, metaplasia tubal, atrofia y cambios asociados al embarazo
- Cambios celulares reactivos asociados a: inflamación (incluida reparación típica), cervicitis folicular, radiación, dispositivo intrauterino.
- Células glandulares en mujeres con histerectomía.

Organismos:

- Trichomonas vaginalis
- Elementos micóticos morfológicamente compatibles con Candida
- Cambios de la microbiota vaginal sugestivos de vaginosis bacteriana.
- Bacterias de características morfológicamente compatibles con Actinomyces
- Cambios celulares compatibles con herpes simple.
- Cambios celulares compatibles con citomegalovirus

Anormalidad en células epiteliales

Células escamosas

- Células escamosas atípicas
 - Células escamosas con atipias de signado indeterminado (ASC-US).
 - Células escamosas con atipias que no excluyen una lesión de alto grado (ASC-H).
 - Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL): VPH / NIC 1 / displasia leve.
 - Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL): NIC 2-3 / CIS / displasia moderada y severa.

- Carcinoma de células escamosas

Células glandulares:

- Células glandulares atípicas
 - Endocervicales, endometriales, glandulares (cuando no se puede precisar origen).

- Células glandulares con atipias a favor neoplasia.
 - Adenocarcinoma endocervical in situ.
 - Adenocarcinoma
 - Endocervical, endometrial, extrauterino.
 - Sin especificar
 - Otras neoplasias malignas (especificar)
- Otro
- Células endometriales en mujeres de 45 años de edad o más (especificar si es negativa para lesión intraepitelial escamosa).

Figura 3.2.4. Sistema Bethesda. Adaptado de Actualización en el reporte de citología cérvicovaginal basado en el Sistema Bethesda 2014, extraído de (Nayar y Wilbur 2014; Solomon et al. 2002).

3.2.3.2. Diagnóstico por PCR

A lo largo de los años se han empleado diferentes cebadores generales o consenso para la detección de un amplio espectro de tipos del VPH. Los cebadores más utilizados para este fin son los MY09/11, PGMY, GP5+/6+ y SPF10. Estos cebadores se hibridan al ORF L1 del VPH, en regiones conservadas o variables de este. Luego de haber desarrollado la PCR (conociendo la presencia del VPH) y si se desea saber el tipo específico del VPH presente en la muestra, se pueden utilizar diversos métodos como: análisis con enzimas de restricción (RFLP, del inglés, restriction fragment length polymorphism), hibridación reversa (RLB, del inglés, reverse line blotting) y secuenciación nucleotídica del ADN amplificado (Camargo et al. 2011; Jacobs et al. 1995; Molet et al. 2019; de Roda Husman et al. 1995).

La secuenciación es el estándar de oro para la genotipificación del VPH, ya que proporciona información útil de la secuencia y de posibles mutaciones. Pero la secuenciación por el método de Sanger tiene una gran desventaja ya que pueden existir infecciones múltiples del VPH en una muestra; esto conlleva a la generación de secuencias mezcladas de distintos tipos del VPH y su interpretación es extremadamente difícil (Molet et al. 2019; Sanger y Coulson 1975).

3.2.3.3. Cebadores MY

El set de cebadores MY es uno de los sistemas de amplificación más frecuentemente utilizados para detectar el VPH en todo el mundo. Los cebadores MY (MY11, sentido positivo y MY09, sentido negativo) tienen

como diana la región L1, generando un amplicón de 450 pb y son capaces de detectar más de 25 genotipos del VPH (VPH 6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 40, 42, 45, 52, 53, 55, 56, 58, 59 y otros) (Depuydt et al. 2007).

3.2.3.4. Hybrid Capture 2 (HC2; Digene-Qiagen)

Este ensayo presenta alta sensibilidad para el diagnóstico del VPH en mujeres con neoplasia intraepitelial cervical (NIC) grado 2 o superior, discriminando entre VPH-AR (VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68) y VPH-BR (VPH 6, 11, 42, 43 y 44) (Barzón et al. 2012), pero sin la capacidad de distinguir cada tipo individualmente. El ensayo es capaz de detectar ADN viral en muestras de pacientes por medio de la hibridación de sondas de ARN (complementaria a la secuencia de cada genotipo), con señal de quimioluminiscencia. El ADN viral se hibrida con la sonda en una solución, formando un híbrido ADN-ARN. Los híbridos son capturados por anticuerpos pegados a las paredes de una microplaca que puede reconocer específicamente híbridos ADN-ARN. Estos híbridos que han sido inmovilizados son detectados por reacciones que generan luminiscencias medibles por un luminómetro.

3.2.3.5. Cervista® HPV (Hologic, Inc.)

Es capaz de detectar 14 tipos del VPH-AR (VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68), sin tipificarlos individualmente. Presenta una sensibilidad del 100% en la detección de NIC 3 y del 98% para las NIC 2, comparándolo con HC2. Tiene una baja tasa de falsos-positivos y una alta especificidad y sensibilidad para detectar el VPH 16 y 18 (Zhao et al. 2017).

3.2.3.6. Cobas 4800 HPV (Roche Diagnostics)

Es una técnica cuantitativa de PCR (qPCR), que permite la detección en grupo, de 12 tipos del VPH-AR, y simultáneamente la genotipificación individual de los VPH 16 y VPH 18. Ha sido validada clínicamente y aprobada por la FDA (Food and Drugs American Agency, por sus siglas en inglés) para el diagnóstico del VPH-AR. (Duan et al. 2020; Wang et al. 2020)

3.2.3.7. Abbott Real-Time High-Risk HPV (ART; Abbott Molecular)

Este ensayo cuantitativo de PCR en Tiempo Real (PCR-TR) es capaz de detectar 12 genotipos del VPH de AR (VPH 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68) y al mismo tiempo tipificar el VPH 16 y VPH 18. Esta técnica puede ser utilizada para la detección primaria y el seguimiento de casos con citologías anormales (Poljak y Ostrbenk 2013).

3.2.3.8. Ensayos para la genotipificación del VPH

En los últimos 20 años se han desarrollado variados sistemas de detección y tipificación de los diferentes genotipos de VPH (Tabla 3.2.4).

Tabla 3.2.4.

Estuches comerciales para la tipificación de VPH.

SISTEMAS COMERCIALES DE GENOTIPIFICACIÓN DE VPH		
Nombre del estuche comercial	Principio	Genotipos de VPH que identifica
INNO-LiPA HPV Genotyping Extra (Innogenetics)	PCR Hibridación reversa	VPH 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82, 6, 11, 40, 43, 44, 54, 69, 70, 71, 74, 118, 129, 130
PCR Human Papillomavirus Typing Set (Takara Bio Inc.)	PCR RFLP	VPH 16, 18, 31, 33, 35, 52b, 58, 6, 11
IntelliPlex™ HPV DNA Genotyping	PCR Hibridación	6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 58, 59, 61, 66, 68, 70, 73, 81 (CP8304), 82, 83, 131
CLART® Human Papillomavirus 2 (Genómica, España)	PCR Hibridación microarreglos	VPH 6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 61, 62, 66, 68, 70, 71, 72, 73, 81, 82, 83, 84, 85 y 89
Linear Array genotyping HPV (Roche Molecular Systems)	PCR Hibridación	VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 6, 11, 26, 40, 42, 53, 54, 55, 61, 62, 64, 66, 67, 69, 70, 71, 72, 73, 81, 82, 83, 84, IS39, CP6108, 121, 132, 135, 136
PapilloCheck® (Greiner Bio One)	PCR Hibridación DNA chip	VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 70, 73 y 82

Nota: Adaptado de Incorporación de la prueba de VPH en programas de prevención de cáncer cervicouterino. Manual para gerentes de programas de salud (O.P.S./O.M.S. 2016).

Inicialmente fueron sistemas basados en PCR acompañada de hibridación reversa o el uso de enzimas de restricción acopladas a una PCR inicial. Posteriormente, han aparecido estuches diagnósticos comerciales basados en PCR-TR y otros que emplean hibridación asociada al uso de microarreglos de ADN.

3.2.3.9. Anyplex™ II HPV28 detection (H28) (Seegene®, Corea del Sur)

Es un ensayo de PCR-TR capaz de detectar y genotipificar individualmente hasta 28 genotipos del VPH en dos reacciones. Tiene potencial de mejorar la genotipificación del VPH utilizando las tecnologías Dual Priming Oligonucleotide (DPO™), Tagging Oligonucleotide Cleavage and Extension (TOCE™) y el análisis semicuantitativo (Cyclic- CMTA).

En el ensayo cada genotipo del VPH consta de una “etiqueta” o molécula distinta, que es capaz de hibridarse y alargar una secuencia marcada en particular. El estuche comercial posee varias etiquetas con sus respectivas secuencias marcadas y cada una de ellas posee una temperatura de fusión distinta. Esta particularidad permite hacer la distinción y detección de varios genotipos del VPH por medio de análisis de la temperatura de fusión en un solo canal de lectura de fluorescencia. La temperatura de fusión TM puede ser medida durante diferentes puntos o ciclos en la reacción de PCR (en los ciclos 25, 35 y 45), esto se conoce como análisis cíclico de la temperatura de fusión (Cyclic-CMTA). La cuantificación de las muestras de interés se determina por medio de los puntos cyclic-CMTA, basado en la concentración de un estándar conocido (Cornall, Poljak, Garland, Phillips, Machalek, et al. 2017; Cornall, Poljak, Garland, Phillips, Tan, et al. 2017; Jung et al. 2016; Pasquier et al. 2017).

El sistema de tipificación Anyplex II HPV28 ha sido evaluado extensamente y comparado con diversos estuches comerciales. Los resultados demuestran que posee un nivel de especificidad y sensibilidad, igual o mayor que sistemas similares. Recientemente, algunos estudios en Ecuador han basado sus evaluaciones en esta prueba, proporcionando evidencias particulares de la circulación de VPH en el país, como la presencia de infecciones múltiples con frecuencias relativamente más altas que lo observado en otras regiones (Bedoya Piloza et al. 2022).

3.2.4. Estado del arte sobre la enfermedad y el agente etiológico en el Ecuador

La mayor parte de las infecciones con VPH (Virus Papiloma Humano) son transitorias y tienen poca importancia a largo plazo. El 70% de las infecciones desaparecen en un año y el 90 % en dos años. Los VPH de bajo riesgo causa generalmente verrugas genitales y lesiones cervicales de bajo grado y los de alto riesgo, entre el 5% y el 10% de los casos pueden progresar a CaCU (Cáncer cérvico uterino), este proceso normalmente lleva entre 15 y 20 años (Sung et al. 2021).

El Cáncer de cuello uterino (CaCU) es la cuarta forma de cáncer más frecuente en las mujeres y una de las principales causas de fallecimiento por cáncer a nivel global (segundo en el grupo de mujeres entre 15 a 44 años), con un estimado de 528000 nuevos casos y 266000 defunciones por año. Más del 84% de los casos son diagnosticados en países en vías de desarrollo, siendo en estos países la segunda causa de cáncer, sólo después del cáncer de mama. Asia acumula la vasta mayoría de casos (285000) y muertes (144000), seguido de África (99000 casos y 60000 muertes) y las Américas (83000 nuevos casos y 36000 muertes) (Bruni et al. 2021^a).

En la mayoría de las poblaciones europeas y norteamericanas, las tasas de incidencias de CaCU comienzan a incrementarse entre los 20 y 24 años, por lo tanto, el riesgo se incrementa alcanzando un pico usualmente alrededor de los 35 y 39 años. El cáncer cervicouterino es diagnosticado más frecuentemente a las edades entre 35 y 64 años (66% de los casos) con una edad media de 49 años (y 58 años de muerte). En Latinoamérica, el CaCU tiene un enorme peso para los sistemas de salud de la región, en países como Honduras, Nicaragua, El Salvador, Bolivia, Paraguay y Ecuador, donde representa la principal causa de muerte por cáncer (Bruni et al. 2021^a; Memon y Bannister 2019; Vargas Hernandez 2018).

Tabla 3.2.5.

Estadística mundial del VPH

POBLACIÓN	Mundo	Países en vías de desarrollo	Países desarrollados
Mujeres en riesgo para desarrollar cáncer cervical (Población femenina con una edad mayor o igual a 15 años) en millones.	2716830	2174580	542250
CARGA DEL CÁNCER CERVICAL			
Número anual de nuevos casos de cáncer cervicouterino.	527624	444546	83078
Tasas de incidencias de cáncer cervical estandarizadas por 100000 habitantes.	14,0	15,7	9,9
Número anual de fallecimientos por cáncer cervicouterino.	262672	230158	35514
Tasas de mortalidad de cáncer cervical estandarizadas por 100000 habitantes.	6,8	8,3	3,3
CARGA DE LA INFECCIÓN CERVICAL POR VPH			
Prevalencia (%) de VPH 16 y/o VPH 18 entre mujeres con:			
Citología normal	3,9	3,8	3,8
Lesiones cervicales de bajo grado (LSIL - NIC 1)	25,5	24,5	25,9
Lesiones cervicales de alto grado (HSIL - NIC 2/NIC 3)	51,5	46,1	53,6
Cáncer cervicouterino	70,0	71,9	71,5

Nota: Adaptado de Bruni y cols., 2021. Reporte del Virus del Papiloma Humano y Enfermedades Relacionadas del Instituto Catalán de Oncología (Bruni et al. 2021a).

Los estudios de GLOBOCAN para Ecuador, en el año 2020, refieren que hubo 813 mujeres por CaCU y se diagnosticaron 1 534 nuevos casos de este mismo cáncer. Por otro lado, considerando las cifras publicadas por el Instituto Nacional de estadísticas y Censo del Ecuador (INEC), en su página web (Figura 3.2.5), las cuales están basadas en los registros de casos de tumores en la red nacional de hospitales oncológicos de la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer (SOLCA), desde el año 2010 hasta el 2017, se evidencia un mantenimiento

de la mortalidad con una tendencia al crecimiento lineal positivo (Bruni et al. 2021b; INEC-Instituto Nacional de Estadísticas y Censos 2020).

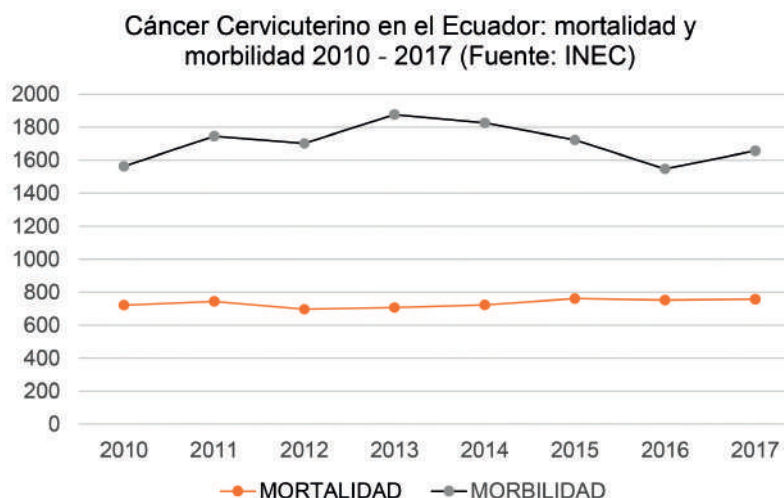


Figura 3.2.5. Evolución de la mortalidad y morbilidad del cáncer cervicouterino 2010-2017. Extraído del Instituto Nacional de Estadísticas y Censos del Ecuador (INEC-Instituto Nacional de Estadísticas y Censos 2020).

La prevalencia de VPH 16 y 18 en los casos de CaCU representa más del 70% del total de muestras positivas al VPH en el mundo, siendo el VPH 16 el más prevalente (Castellsague et al. 2016; Sanjose et al. 2010). Los genotipos más frecuentes como el 16, 18, 31, 33, 35, 45, 52 y 58, están asociados al 90% de los casos de carcinomas cervicales y entre un 65% y 76% de los casos con lesiones intraepiteliales de alto grado (HSIL, high grade squamous intraepithelial lesions, por sus siglas en inglés). La distribución de los genotipos presenta variaciones que pueden estar determinadas por factores étnico-geográficos (Figura 3.2.6). Los genotipos de VPH 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 58 y 59 se encuentran con mayor frecuencia en África y Latinoamérica. En Indonesia y Argelia el más común es el VPH 18. Los VPH 33, 39 y 59 se dan con mayor frecuencia en Centro América y el VPH 45 en África Occidental (Bernard et al. 2013; Sanjose et al. 2010).

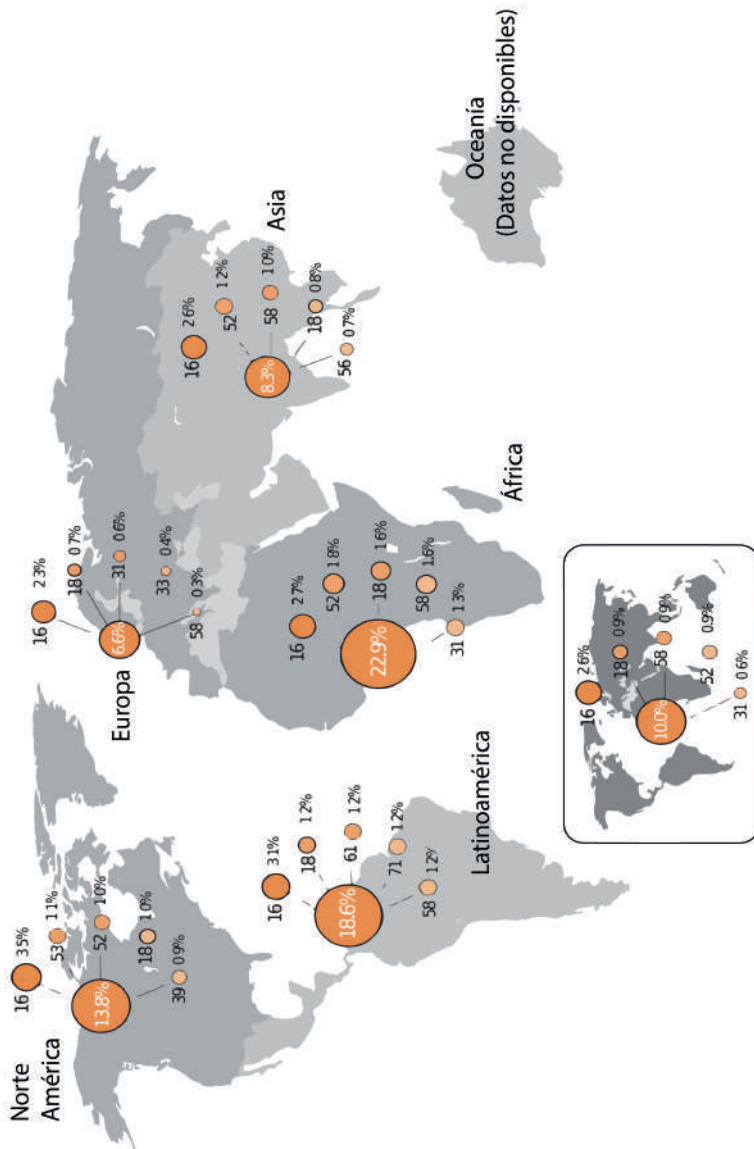


Figura 3.2.6. Prevalencia de los genotipos de alto riesgo oncogénico en varias regiones del mundo Adaptado de (Sanjose et al. 2010).

3.2.4.1. Epidemiología molecular del VPH en el Ecuador

En un estudio piloto del 2008, con 71 casos de mujeres ecuatorianas con lesiones cervicales, se evidenció que el 43,7% de la población resultó positiva para el VPH. Los tipos de VPH más frecuentes fueron el 16 (64,5%) y el 81 (29%) seguidos por el 31, 53, 56 y 58 (Tornesello et al. 2008). En el 2009, una investigación en la provincia de Santa Elena evidenció una alta circulación del VPH en mujeres (24,2%), detectando de manera más frecuente los tipos de VPH de alto riesgo (VPH-AR) (16, 52, 58, 59) y bajo riesgo (VPH-BR) (62, 71, 72 y 83) (Brown et al. 2009). En ese año, González y Sánchez analizaron 127 mujeres mestizas de la ciudad de Quito, encontrando una prevalencia de infección por VPH (67%) los genotipos de alto riesgo más frecuentes fueron el VPH 16 y 31 (Gonzalez-Andrade y Sanchez 2009). Una reciente investigación realizada en el 2016 realizada por Mejía y cols., en mujeres de Quito, identificó como genotipos más prevalentes en las lesiones cervicales al VPH 16 (42%) seguido del VPH 58 (31%). Cabe señalar, que el VPH 18 fue encontrado solamente en el 2,4% (Mejía et al. 2016).

Sin embargo, estudios realizados en diferentes regiones del Ecuador entre el 2014 y 2017 por diferentes investigadores, si bien presentan un perfil de genotipos similar al trabajo anterior, el VPH 18 aparece con una frecuencia relativamente más alta, en especial en las muestras con lesiones cervicales precancerosas y cancerosas (Bedoya-Pilozo 2022; Bedoya-Pilozo et al. 2018; Dalgo Aguilar et al. 2017; García Muentes et al. 2016).

En una investigación de Bedoya y colaboradores del 2018 se estudiaron la evolución de las variantes de los HPV más prevalentes y el marco temporal de su emergencia, para ayudar a rastrear la fuente de dispersión en la región. Se analizaron 166 muestras, incluyendo 57 y 95 casos de neoplasia intraepitelial cervical tipo 1 (CIN1) y tipo 2/3 (CIN2/3), respectivamente, y 14 de casos de cáncer. Se encontró ADN de HPV en el 54,4% de las muestras de CIN1, el 74,7% de las muestras de CIN2/3 y el 78,6% de las muestras de cáncer. Los tipos HPV 16 (38,9%) y HPV 58 (19,5%) fueron los más frecuentes. Los factores de riesgo para el desarrollo de lesiones cervicales/cáncer fueron 3 o más embarazos (OR = 4,3) e infección por HPV (O = 3,7 para HPV de alto riesgo, OR = 3,5 para HPV 16), entre otros. En cuanto a la evolución viral, los aislados del HPV 16 pertenecían a los linajes A (69%) y D (31%), mientras que los aislados del HPV 58 pertenecían únicamente al linaje A. Este estudio fue uno de los primeros en proporcionar datos novedosos sobre la epidemiología y la evolución del HPV en Ecuador, los cuales serán fundamentales en la era de la vacunación (Bedoya-Pilozo et al. 2018).

El significado biológico de las infecciones múltiples con virus del papiloma humano de alto riesgo oncogénico (VPH-AR), pertenecientes a la familia *Alphapapillomavirus*, en la carcinogénesis cervical aún es controversial. En otro estudio reciente se estudiaron 300 mujeres, residentes en la región Litoral del Ecuador. Se detectó VPH en el 92,00 % (276/300) de las mujeres, con frecuencias altas de infección por genotipos individuales, principalmente de alto riesgo oncogénico. Los VPH-AR más frecuentes fueron VPH 58 (18,17 %), 70 (8,64 %), 53 (8,34 %), 35 (7,45 %), 16 (7,37 %), 33 (6,55 %), 31 (5,58 %) y 18 (4,24 %). En el 91,66 % (253/276) de las muestras se detectaron infecciones múltiples, hasta con 13 tipos en una misma paciente, incluyendo varias especies del género *Alphapapillomavirus*. La combinación VPH16/VPH58 fue la más frecuente en lesiones de alto grado (RP = 2,9; p = 0,000), y la coinfección triple VPH16/VPH58/VPH70 predominó en las mujeres con CaCU (RP = 3,5; p = 0,007) (Bedoya Piloza et al. 2022).

Si bien se existen pocos sobre la epidemiología del VPH en los últimos años, aún menos hay sobre la genética del virus y su relación con patogenicidad y oncogenicidad del mismo en las mujeres infectadas en el Ecuador. Considerando este aspecto, Bedoya en 2022 (62), Zhingre y colaboradores en 2023 analizaron la genética del VPH 16 presente en mujeres con lesiones cervicouterinas. Se estudiaron los oncogenes E6 y E7 del VPH 16. Los SNP más comunes fueron E6 350G o L83V (82,6%) y E6 145T/286^a/289G/335T/350G o Q14H/F78Y/L83V (17,4%). De acuerdo con datos reportados ambas variantes son asociadas con un mayor riesgo de cáncer de cuello uterino en estudios a nivel mundial. Por el contrario, todos los genes E7 tienen posiciones de aminoácidos conservadas. Los árboles filogenéticos mostraron la circulación de D (26,1%) y A (73,9%) linajes. La frecuencia de D fue mayor que la informada en otros estudios comparables en Ecuador y América Latina, y puede estar relacionado con la composición étnica de las poblaciones estudiadas. Este estudio es uno de los primeros en contribuir a la caracterización de los potenciales factores de riesgo para la carcinogénesis cervicouterina (Bedoya-Piloza 2022; Zhingre et al. 2023).

A manera de conclusión podemos decir que los VPH son virus complejos cuya estructura, organización genética, diversidad taxonómica, y variantes genéticas tienen un impacto significativo en su patogenicidad y en la epidemiología del CaCU. El uso de los métodos moleculares para la detección y tipificación, acompañados del uso de la citología cervical, la colposcopia y la histología, así como la información clínica; constituyen herramientas muy importantes en el manejo, control y monitoreo de las pacientes infectadas. Los genotipos más frecuentes como el 16, 18, 31, 33, 35, 45, 52 y 58, están asociados al 90 % de los casos de carcinomas cervicales y entre un 65 % y 76 % de los casos con

lesiones intraepiteliales de alto grado. La distribución de los genotipos presenta variaciones que pueden estar determinadas por factores étnico-geográficos.

Estudios realizados en población ecuatoriana demuestran la prevalencia elevada de los VPH 16 y 58, además de infecciones múltiples, hasta con 13 tipos en una misma paciente, incluyendo varias especies del género *Alphapapillomavirus*. La combinación VPH 16/VPH 58 es la más frecuente en lesiones de alto grado, y la coinfección triple con VPH 16, VPH 58 y VPH 70 predomina en las mujeres con CaCU. Se identifica en mujeres del Ecuador la circulación de los linajes D y A del VPH 16, mientras que para el VPH 58 solo se detentan variantes del linaje A. La frecuencia del linaje D del VPH 16 es mayor que la informada para otros países de América Latina. Conjuntamente, se detectan polimorfismos en el gen E6 del VPH 16 con un mayor riesgo de cáncer cervicouterino, según estudios a nivel mundial. Estos aspectos son esenciales en la caracterización de los factores potenciales de riesgo para la carcinogénesis cervicouterina en mujeres ecuatorianas. La investigación continua sobre este virus es fundamental para mejorar los métodos de diagnóstico, prevención y tratamiento.

Bibliografía

- Barbisan, G. 2015. “Análisis de polimorfismos de nucleótido simple (SNPs) en genes asociados a la infección por el virus del papiloma humano (VPH) y la progresión neoplásica: un modelo poligénico de susceptibilidad al cáncer cervical”. Buenos Aires, Argentina.
- Barzon, L., V. Militello, S. Pagni, y G. Palu. 2012. “Comparison of INNO-LiPA Genotyping Extra and Hybrid Capture 2 Assays for Detection of Carcinogenic Human Papillomavirus Genotypes”. *J Clin Virol* 55(3):256–61.
- Bedoya Pilozo, C. H., Y. Soto Brito, M. Espinosa García, P. Chedraui Alvarez, G. S. Escobar Valdiviezo, R. Loja Chango, y V. Kourí Cardellá. 2022. “Infecciones múltiples por Alphapapillomavirus, especie 9, en mujeres ecuatorianas con lesiones intraepiteliales y cáncer cervicouterino”. *Revista Cubana de Medicina Tropical* 74(1):1–21.
- Bedoya-Pilozo, C. H., L. G. M. Magües, M. Espinosa-García, M. Sánchez, J. V. P. Valdiviezo, D. Molina, y I. Badano. 2018. “Molecular Epidemiology and Phylogenetic Analysis of Human Papillomavirus Infection in Women with Cervical Lesions and Cancer from the Coastal Region of Ecuador”. *Revista Argentina de Microbiología* 50(2):136–46.
- Bedoya-Pilozo, Cesar. 2022. “Infección por Virus del Papiloma Humano, sus Variantes Genéticas y Factores Asociados a Lesiones Cervicouterinas en Mujeres de la Región Litoral del Ecuador”. Tesis doctoral, Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri”, La Habana, Cuba.
- Bernard, E., M. Pons-Salort, M. Favre, I. Heard, E. Delarocque-Astagneau, y D. Guillemot. 2013. “Comparing Human Papillomavirus Prevalences in Women with Normal Cytology or Invasive Cervical Cancer to Rank Genotypes According to Their Oncogenic Potential: A Meta-Analysis of Observational Studies”. *BMC Infect Dis* 13(1).
- Bernard, H. U. 2013. “Taxonomy and Phylogeny of Papillomaviruses: An Overview and Recent Developments”. *Infect Genet Evol* 18:357–61.
- Brown, C. R., M. L. Leon, K. Munoz, A. Fagoni, L. G. Amador, y B. Frain. 2009. “Human Papillomavirus Infection and Its Association with Cervical Dysplasia in Ecuadorian Women Attending a Private Cancer Screening Clinic”. *Braz J Med Biol Res* 42(7):629–36.

- Bruni, L., G. Albero, B. Serrano, M. Mena, J. J. Collado, y D. Gómez. 2021a. *Human Papillomavirus and Related Diseases in the World*. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre).
- Bruni, L., G. Albero, B. Serrano, M. Mena, J. J. Collado, y D. Gómez. 2021b. *Human Papillomavirus and Related Diseases in Ecuador*.
- Burk, R. D., A. Harari, y Z. Chen. 2013. "Human papillomavirus genome variants". *Virology* 445(1–2):232–43.
- Bzhalava, D., C. Eklund, y J. Dillner. 2015. "International standardization and classification of human papillomavirus types". *Virology* 476(476):341–44.
- Camargo, M., S. Soto-De Leon, R. Sanchez, M. Munoz, E. Vega, y M. Beltran. 2011. "Detection by PCR of Human Papillomavirus in Colombia: Comparison of GP5+/6+ and MY09/11 Primer Sets". *J Virol Methods* 178(1–2):68–74.
- Castellsague, X., L. Alemany, M. Quer, G. Halc, B. Quiros, y S. Tous. 2016. "HPV Involvement in Head and Neck Cancers: Comprehensive Assessment of Biomarkers in 3680 Patients". *J Natl Cancer Inst* 108(6).
- Cornall, A. M., M. Poljak, S. M. Garland, S. Phillips, D. A. Machalek, y J. H. Tan. 2017. "HPV Genotype-Specific Concordance between EuroArray HPV, Anyplex II HPV28 and Linear Array HPV Genotyping Test in Australian Cervical Samples". *Papillomavirus Research*.
- Cornall, A. M., M. Poljak, S. M. Garland, S. Phillips, J. H. Tan, y D. A. Machalek. 2017. "Anyplex II HPV28 Detection and Anyplex II HPV HR Detection Assays Are Highly Concordant with Other Commercial Assays for Detection of High-Risk HPV Genotypes in Women with High Grade Cervical Abnormalities". *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 36(3):545–51.
- Cubie, H. A. 2013. "Diseases associated with human papillomavirus infection". *Virology* 445:21–34.
- Dalgo Aguilar, P., C. Lojan Gonzalez, A. Cordova Rodriguez, K. Acurio Paez, AP Arevalo, y J. Bobokova. 2017. "Prevalence of High-Risk Genotypes of Human Papillomavirus: Women Diagnosed with Premalignant and Malignant Pap Smear Tests in Southern Ecuador". *Infect Dis Obstet Gynecol* 2017(8572065).
- Depuydt, C. E., G. A. Boulet, C. A. Horvath, I. H. Benoy, A. J. Vereecken, y J. J. Bogers. 2007. "Comparison of MY09/11 Consensus PCR and Type-Specific PCRs in the Detection of Oncogenic HPV Types". *J Cell Mol Med* 11(4):881–91.

- Doorbar, J., N. Egawa, H. Griffin, C. Kranjec, y I. Murakami. 2015. "Human papillomavirus molecular biology and disease association". *Rev Med Virol* 25(Suppl Suppl 1):2–23.
- Van Doorslaer, K., Z. Chen, HU Bernard, PKS Chan, R. DeSalle, J. Dillner, O. Forslund, Takeshi Haga, A. McBride, Luisa Villa, R. Burk, y ICTV Report Consortium. 2018. "ICTV Virus Taxonomy Profile: Papillomaviridae". *J Gen Virol* 99(8):989–90.
- Duan, L., H. Du, C. Wang, X. Huang, X. Qu, B. Shi, Y. Liu, W. Zhang, X. Duan, L. Wei, J. Belinson, y R. Wu. 2020. "The Effectiveness of HPV Viral Load, Reflected by Cobas 4800 HPV-Ct Values for the Triage of HPV-Positive Women in Primary Cervical Cancer Screening: Direct Endocervical Samples". *PloS One* 15(5).
- Dutta, S., R. K. Singh, R. K. Mandal, S. Roychoudhury, P. Basu, y C. K. Panda. 2016. "Alteration of Human Papillomavirus Type 16 Genetic and Epigenetic Profiles in Cervical Cancer Patients Is Indicative of Poor Disease Prognosis: A Cohort Analysis". *Int J Gynecol Cancer* 26(4):750–57.
- García Muentes, G. D., L. K. García Rodríguez, R. I. Burgos Galarraga, F. Almeida Carpio, y J. C. Ruiz Cabezas. 2016. "Genotypes distribution of human papillomavirus in cervical samples of Ecuadorian women". *Revista Brasileira de Epidemiologia* 19:160–66.
- Garza-Salazar, JG, F. Morales-Vasquez, y A. Meneses-García. 2017. *Cervical Cancer*. 1.a. editado por G.-S. JG, M.-V. F, y M.-G. A. Springer International Publishing.
- Gonzalez-Andrade, F., y D. Sanchez. 2009. "HPV Genotyping in Anogenital Abnormal Samples of Ecuadorian Women". *Cancer Biomark* 5(4):225–32.
- Howley, P. M., J. T. Schiller, y D. R. Lowy. 2013. "Papillomavirus". Pp. 1662–1700 en *Fields Virology. II*, editado por D. M. Knipe y P. M. Howley. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins
- Hulo, C., E. de Castro, P. Masson, L. Bougueleret, A. Bairoch, I. Xenarios, P. Le Mercier. 2011. "ViralZone: a knowledge resource to understand virus diversity". *Nucleic Acids Res. (Database issue)*:D576-82. Recuperado (<https://viralzone.expasy.org/>).
- INEC-Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. 2020. "Registro estadístico de defunciones generales". *Internet*. Recuperado ([.](https://public.tableau.com/profile/instituto.nacional.de.estad.stica.y.censos.inec.#!/vizhome/Registroestadisticodedefuncionesgenerales_15907230182570/Men.)

- Insinga, R. P., E. J. Dasbach, y E. H. Elbasha. 2009. "Epidemiologic Natural History and Clinical Management of Human Papillomavirus (HPV) Disease: A Critical and Systematic Review of the Literature in the Development of an HPV Dynamic Transmission Model". *BMC Infect Dis* 9(119).
- Jacobs, M. V, A. M. de Roda Husman, A. J. van den Brule, P. J. Snijders, C. J. Meijer, y J. M. Walboomers. 1995. "Group-Specific Differentiation between High- and Low-Risk Human Papillomavirus Genotypes by General Primer-Mediated PCR and Two Cocktails of Oligonucleotide Probes". *J Clin Microbiol* 33(4):901–5.
- Jung, S., B. Lee, K. N. Lee, Y. Kim, y E. J. Oh. 2016. "Clinical Validation of Anyplex II HPV HR Detection Test for Cervical Cancer Screening in Korea". *Arch Pathol Lab Med* 140(3):276–80.
- Kiseleva VI, Mkrtychyan, Ivanov LS, Lyubina SA, Bezyaeva LV, Panarina GP, y L.V. 2019. "The Presence of Human Papillomavirus DNA Integration Is Associated with Poor Clinical Results in Patients with Third-Stage Cervical Cancer". *Bull Exp Biol Med* 168(1):87–91.
- Kodaman, N., R. S. Sobota, R. Mera, B. G. Schneider, y S. M. Williams. 2014. "Disrupted Human-Pathogen Co-Evolution: A Model for Disease". *Frontiers in Genetics* 5(290).
- Mejía, L., D. Muñoz, G. Trueba, L. Tinoco, y S. Zapata. 2016. "Prevalence of Human Papillomavirus Types in Cervical Cancerous and Precancerous Lesions of Ecuadorian Women". *J Med Virol* 88(1):144–52.
- Mallory E.Harden, Karl Munger, 2017. HUMAN PAPILLOMAVIRUS MOLECULAR BIOLOGY, Mutation Research-Reviews in Mutation Research, 772:3-12
- Memon, A., y P. Bannister. 2019. "Epidemiology of Cervical Cancer". Pp. 1–16 en *Uterine Cervical Cancer*, editado por S. A. Farghaly. Switzerland: Springer International Publishing.
- Mirabello, L., M. A. Clarke, C. W. Nelson, M. Dean, N. Wentzensen, y M. Yeager. 2018. "The Intersection of HPV Epidemiology, Genomics and Mechanistic Studies of HPV-Mediated Carcinogenesis". *Viruses* 10(2).
- Molet, L., D. Girlich, R. A. Bonnin, A. Proust, J. Bouligand, y F. Bachelierie. 2019. "Identification by High-Throughput Sequencing of HPV Variants and Quasispecies That Are Untypeable by Linear Reverse Blotting Assay in Cervical Specimens". *Papillomavirus Research* 8(100169):1–6.

- Nayar, R., y D. C. Wilbur. 2014. *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology*. Editado por T. Nayar R y W. DC. Chicago , IL. USA: Springer.
- O.P.S./O.M.S. 2016. *Incorporación de la prueba del virus del papiloma humano en programas de prevención de cáncer cervicouterino*. Washington, DC: OPS-Organización Panamericana de la Salud.
- Oyervides-Muñoz, M. A., A. A. Pérez-Maya, H. F. Rodríguez-Gutiérrez, G. S. Gómez-Macias, O. R. Fajardo-Ramírez, y V. Treviño. 2018. “Understanding the HPV Integration and Its Progression to Cervical Cancer”. *Infect Genet Evol* 61:134–44.
- Pasquier, C., K. Saune, S. Raymond, J. Boisseau, M. Courtade, y J. Izopet. 2017. “Comparison of Cobas® HPV and Anyplex II HPV28 Assays for Detecting and Genotyping Human Papillomavirus”. *Diagn Microbiol Infect Dis* 87(1):25–27.
- Poljak, M., y A. Ostrbenk. 2013. “The Abbott RealTime High Risk HPV Test Is a Clinically Validated Human Papillomavirus Assay for Triage in the Referral Population and Use in Primary Cervical Cancer Screening in Women 30 Years and Older: A Review of Validation Studies”. *Acta Dermatovenereol Alp Pannonica Adriat* 22(2):43–47.
- Richart, R. M. 1995. “Screening. The next Century”. *Cancer* 76(10 Suppl):1919–27.
- De Roda Husman, AM, JM, Walboomers, AJ, van den Brule, CJ, Meijer, y PJ, Snijders. 1995. “The Use of General Primers GP5 and GP6 Elongated at Their 3’ Ends with Adjacent Highly Conserved Sequences Improves Human Papillomavirus Detection by PCR”. *J Gen Virol* 76(4):1057–62.
- Rozman Borstnar, C., y F. Cardellach. 2017. *Medicina Interna 18 Edicion*. Editado por R. Farreras. Elsevier Health Sciences.
- Sanger, F., y A. R. Coulson. 1975. “A Rapid Method for Determining Sequences in DNA by Primed Synthesis with DNA Polymerase”. *J Mol Biol* 94(3):441–48.
- Sanjose, S., M. Brotons, y MA Pavon. 2018. “The Natural History of Human Papillomavirus Infection”. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 47:2–13.
- Sanjose, S., WG Quint, L. Alemany, DT, Geraets, JE Klaustermeier, y B, Lloveras. 2010. “Human Papillomavirus Genotype Attribution in Invasive Cervical Cancer: A Retrospective Cross-Sectional Worldwide Study”. *Lancet Oncol* 11(11):1048–56.

- Santos-López, G., L. Márquez-Domínguez, J. Reyes-Leyva, y V. Vallejo-Ruiz. 2015. "General Aspects of Structure, Classification and Replication of Human Papillomavirus". *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 53(Suppl 2).
- Schiffman, M., J. Doorbar, N. Wentzensen, S. Sanjose, C. Fakhry, y B. J. Monk. 2016. "Carcinogenic Human Papillomavirus Infection". *Nature Reviews Disease Primers* 2(16086).
- Solomon, D., D. Davey, R. Kurman, A. Moriarty, D. O'Connor, y M. Prey. 2002. "The 2001 Bethesda System: Terminology for Reporting Results of Cervical Cytology." *JAMA* 287(16):2114–19.
- Sung, H., J. Ferlay, R. L. Siegel, M. Laversanne, I. Soerjomataram, y A. Jemal. 2021. "Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries". *CA Cancer J Clin* 71(3):209–49.
- The Cancer Genome Atlas Research Network. 2017. "Integrated Genomic and Molecular Characterization of Cervical Cancer". *Nature* 543(7645):378–84.
- Tornesello, M. L., L. Buonaguro, S. Izzo, G. Lopez, X. Vega, y C. F. Maldonado Reyes. 2008. "A Pilot Study on the Distribution of Human Papillomavirus Genotypes and HPV-16 Variants in Cervical Neoplastic Lesions from Ecuadorian Women". *J Med Virol* 80(11):1959–65.
- Vargas Hernandez, VM. 2018. "Situation of the Cervical Cancer in Latin America". *Clin Oncol* 3(1478).
- Villiers, EM, C. Fauquet, TR, Broker, HU Bernard, y H. zur Hausen. 2004. "Classification of papillomaviruses". *Virology* 324(1):17–27.
- Wang, S., X. He, F. Meng, Q. Pan, L. Zhang, y J. Zeng. 2020. "Application of the Cobas 4800 System for the Detection of High-Risk Human Papillomavirus in 5650 Asymptomatic Women". *BioMed Research International* (1635324):1–5.
- Zhao, P. Y., H. C. Jiang, Y. Li, J. B. Wang, T. T. Zhang, y C. H. Liu. 2017. "Comparison of the Cervista HPV HR Test and Luminex XMAP Technology for the Diagnosis of Cervical Intraepithelial Neoplasia". *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 214:150–55.
- Zhingre, Alicia, César Bedoya-Pilozo, Diana Gutiérrez-Pallo, Inés Badano, Andrés Herrera-Yela, Zoila Salazar, Damaris Alarcón, Natali Argüello-Bravo, Maylen Espinoza, Patricio Ponce, Yudira Soto, y Andrés Carrasco-Montalvo. 2023. "Genetic Variability in the E6/E7 Region of Human Papillomavirus 16 in Women from Ecuador". *Viruses* 15(6). Doi: 10.3390/v15061393.

PARÁSITOS

4.1. Manejo clínico y epidemiológico de la leishmaniasis en el Ecuador

Diego Morales Viteri¹, Paul Quintanoa¹

¹ Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública-INSPI. Centro de Referencia Nacional de Vectores,

4.1.1. Biología

4.1.1.1. *Biología del vector*

Los flebótomos son insectos hematófagos que pertenecen a la familia Psychodidae, subfamilia Phlebotominae, de importancia en salud pública al ser identificados como vectores de parásitos del género *Leishmania*, bacterias del género *Bartonella* y *Phlebovirus* (*Manual de procedimientos para la vigilancia y el control de las leishmaniasis en la Región de las Américas*, 2023).

Su morfología es característica por sus patas alargadas, un par de alas lanceoladas de casi igual longitud que el cuerpo, cuerpo de color marrón claro revestido de pelos largos y finos que les confieren un aspecto hirsuto y presentan un tamaño entre 2 a 3 mm de longitud, que no pueden diferenciarse a simple vista. Estos insectos suelen llamarse comúnmente como manta blanca, mosquito palomillo, plumilla (Lucientes, Castillo, Gracia, & Peribáñez, 2005).

Los mosquitos adultos presentan un aparato bucal de tipo cortador-chupador, con piezas bucales cortas que pueden cortar la piel seccionando capilares y producen pequeños charcos de sangre al momento de alimentarse. Las hembras son hematófagas debido a que necesitan las proteínas de la sangre para la producción de huevos y están relacionadas directamente con la transmisión de enfermedades. A lo largo de su vida, un flebótomo puede picar entre tres y cinco veces, aunque la gran mayoría registra mortalidad después de la primera ingestión de sangre. En el caso de los machos, ellos suelen alimentarse de sustancias azucaradas que les proporciona energía para la supervivencia en su ciclo de vida (“Phlebotomine Sand Flies – Factsheet for Experts,” 2017).

Los flebótomos son organismos que presentan una metamorfosis completa (holometabolos), pasan por una etapa de huevo, cuatro estadios larvales terrestres, estado de pupa y el adulto. Entre cada especie de vector existen diferencias biológicas únicas que son notables y se encuentran relacionados por

aspectos ambientales de humedad y precipitación (*Manual de procedimientos para la vigilancia y el control de las leishmaniasis en la Región de las Américas*, 2023; “Phlebotomine Sand Flies – Factsheet for Experts,” 2017).

El ciclo del vector inicia cuando las hembras ponen huevos de los que eclosionan insectos de morfología muy diferente a los adultos en un periodo aproximado de 6 a 17 días, que varía en función de la temperatura del suelo. Las larvas terrestres tienen una alimentación totalmente diferente a la de los adultos, que es mediante la ingestión de materia orgánica utilizando su aparato bucal masticador. El estadio larval tiene una duración de 4 a 8 semanas y tiene una variación progresiva. Después de haber atravesado la etapa de pupa, los individuos no se alimentan debido a una estructuración interna del mosquito adulto, en este periodo el tamaño es de 3 mm y puede durar entre 7 a 8 días. Los mosquitos adultos emergen después de 10 días de maduración en un tamaño de 3 a 5 mm.

La información sobre datos de longevidad de los individuos es escasa para el medio natural, sin embargo se ha registrado un tiempo de vida de 40 a 45 días aproximadamente en condiciones de laboratorio (*Manual de procedimientos para la vigilancia y el control de las leishmaniasis en la Región de las Américas*, 2023; “Phlebotomine Sand Flies – Factsheet for Experts,” 2017).

Las especies de vectores que se encuentran en zonas tropicales mantienen su ciclo de vida durante todo el año, mientras que, en las áreas subtropicales, lo pueden realizar durante los meses cálidos. Los hábitats pueden ir desde áreas selváticas hasta regiones áridas. Debido al cambio de temperatura y precipitación se han identificado que varias áreas geográficas tenían periodos restringidos para el desarrollo de vectores, sin embargo, estos cambios han provocado un incremento en los periodos de desarrollo de vector, existiendo una mayor posibilidad de transmisión de la enfermedad (Martínez Dueñas, Leonardo Ávila, & Molano, 2019).

Su actividad es principalmente crepuscular y nocturna, aunque también pueden estar activos durante el día. En la naturaleza el desarrollo del vector se da en áreas donde se acumula materia orgánica y conserva altos niveles de humedad como madrigueras de animales, al pie de árboles y de arbustos (*Manual de procedimientos para la vigilancia y el control de las leishmaniasis en la Región de las Américas*, 2023; Martínez Dueñas et al., 2019). En áreas domiciliarias el hombre ha proporcionado ambientes adecuados para el desarrollo del vector como criaderos de animales, jardines, alcantarillas, basureros, granjas etc. Generalmente los flebótomos, son insectos que vuelan poco en modo de saltos y aproximadamente se desplazan máximo entre 100 o 200 metros de su lugar de cría. Es importante obtener datos de comportamiento

de vectores de leishmaniasis debido a que contribuyen a identificar patrones de transmisibilidad e implementar acciones de prevención y control (Martínez Dueñas et al., 2019).

4.1.1.2. **Biología del parásito**

El género *Leishmania* pertenece a la clase Kinetoplastea (Honigber, 1963) y la familia *Trypanosomatidae* (Doflein, 1901) (Yadav, Azam, Ramesh, & Singh, 2023). El parásito se clasifica en dos grupos principales:

- Las especies del viejo mundo que ocurren en Europa, África y Asia
- Las especies del nuevo mundo se encuentran en América.

Existen alrededor de 53 especies de *Leishmania* y se describen más de 20 especies patógenas para los humanos y cada especie causa diferentes manifestaciones clínicas que van desde úlceras cutáneas, hasta lesiones mucocutáneas desfigurantes y enfermedades viscerales sistémicas potencialmente mortales (Alemayehu & Alemayehu, 2017; Oryan & Akbari, 2016).

La especie de *Leishmania* determina el tipo de enfermedad que se presenta en un área (Steverding, 2017).

- *L. donovani* causa leishmaniasis visceral en el sur de Asia y África.
- *L. infantum* causa esta enfermedad en el Mediterráneo, Oriente Medio, América y partes de Asia.
- *Leishmania major* causa leishmaniasis cutánea en África, Oriente Medio y partes de Asia.
- *L. tropical* provoca la enfermedad en Oriente Medio, el Mediterráneo y partes de Asia

En la región de las Américas, la leishmaniasis cutánea se asocia con varias especies de *Leishmania*, de los subgéneros *L. (Leishmania)* y *L. (Viannia)*. Dentro del subgénero *L. (Leishmania)* se encuentran varias especies como *L. mexicana*, *L. amazonensis* y *L. venezuelensis*. Las especies *L. pifanoi* y *L. garnhami* se consideran sinónimos de *L. mexicana* y *L. amazonensis*, respectivamente, aunque esta denominación se encuentra en revisión. Las especies del subgénero *L. (Viannia)* son más numerosas en el continente americano y están distribuidas en varios países con registros de leishmaniasis cutánea; algunas, como *L. braziliensis* presentan distribuciones geográficas muy amplias, mientras que otras especies hasta se han registrado en regiones específicas, como *L. lindenbergi* (*Manual de procedimientos para la vigilancia y el control de las leishmaniasis en la Región de las Américas*, 2023; Steverding, 2017).

En el caso de leishmaniasis visceral americana esta es provocada por *L. infantum* perteneciente al complejo *L. donovani*. Anteriormente se reconoció a *L. chagasi* como parásito responsable de la leishmaniasis visceral americana, sin embargo, se ha descrito a esta especie como sinónimo de *L. infantum*. A *L. infantum*, también se ha reconocido como la causante de leishmaniasis cutánea atípica en países como Venezuela, Costa Rica, Nicaragua, El Salvador y Honduras (*Atlas Interactivo de Leishmaniasis En Las Américas*, 2020; *Manual de procedimientos para la vigilancia y el control de las leishmaniasis en la Región de las Américas*, 2023).

En la región de las Américas se han identificado las siguientes especies de *Leishmania* (Tabla 4.1.1):

Tabla 4.1.1. Distribución de especies de *Leishmania* en la región de las Américas

Especie	Enfermedad	Distribución	Reservorio
<i>Leishmania infantum</i>	LV	Argentina, Bolivia, Brasil, Colombia, Costa Rica, El Salvador, EE. UU., Guatemala, Honduras, México, Nicaragua, Paraguay, Venezuela, Uruguay	Perro
<i>Leishmania Mexicana</i>	LC	Belice, Colombia, Costa Rica, Ecuador, Guatemala, Honduras, México, Panamá, República Dominicana y Venezuela	<i>Heteromys</i> spp., <i>Nyctomys</i> spp. <i>Ototylomys</i> spp., <i>Sigmodon</i> spp. <i>Oryzomys</i> spp.
<i>Leishmania amazonensis</i>	LC	Bolivia, Brasil, Colombia, Costa Rica, Ecuador, Guyana Francesa, Panamá, Perú, Suriname y Venezuela	<i>Proechimys</i> spp. <i>Oryzomys</i> spp. y <i>Wiedomys</i> spp.
<i>Leishmania venezuelensis</i>	LC	Venezuela	Desconocido
<i>Leishmania Braziliensis</i>	LC Y LMC	Argentina, Belice, Bolivia, Brasil, Colombia, Costa Rica, Ecuador, Guatemala, Honduras, Nicaragua, Panamá, Paraguay, Perú y Venezuela	<i>Canis lupus familiaris</i> <i>Rattus rattus</i> <i>Akodon arviculoides</i> <i>Bolomys</i> spp. <i>Nectomis</i> spp. y <i>Thrichomys</i> spp
<i>Leishmania Guyanensis</i>	LC	Brasil, Bolivia, Colombia, Ecuador, Guyana Francesa, Guyana, Perú, Suriname y Venezuela	<i>Choloepus</i> spp. <i>Tamandua</i> spp. <i>Didelphis</i> spp. y <i>Proechimys</i> spp

<i>Leishmania panamensis</i>	LC - LMC	Colombia, Costa Rica, Ecuador, Honduras, Nicaragua, Panamá y Venezuela	<i>Bradypus griseus</i> , <i>Choloepus hoffmanni</i> , <i>Heteromys desmarestianus</i>
<i>Leishmania lainsoni</i>	LC	Brasil –principalmente en la región amazónica–, Bolivia, Colombia, Ecuador, Guyana Francesa y Suriname	<i>Agouti paca</i>
<i>Leishmania shawi</i>	LC	Brasil, principalmente en la región amazónica, y Ecuador	<i>Cebus apella</i> , <i>Chiropotes satanus</i> , <i>Nasua nasua</i> , <i>Bradypus tridactylus</i> y <i>Choloepus didactylus</i>
<i>Leishmania naiffi</i>	LC	Brasil, Ecuador, Guyana Francesa y Suriname	<i>Dasypus novemcinctus</i>
<i>Leishmania Lindenbergi</i>	LC	Brasil (Estado de Pará)	Desconocido

Nota: Adaptación realizada del Manual de procedimientos para la vigilancia y control de las leishmaniasis en la región de las Américas (*Manual de procedimientos para la vigilancia y el control de las leishmaniasis en la Región de las Américas*, 2023).

4.1.1.3. Ciclo de vida

Durante su ciclo de vida, el parásito presenta dos estadios: uno en el insecto vector como promastigote flagelado extracelular y el segundo, dentro del huésped mamífero que puede ser el hombre, los perros y los roedores como amastigote aflagelado e intracelular obligado.

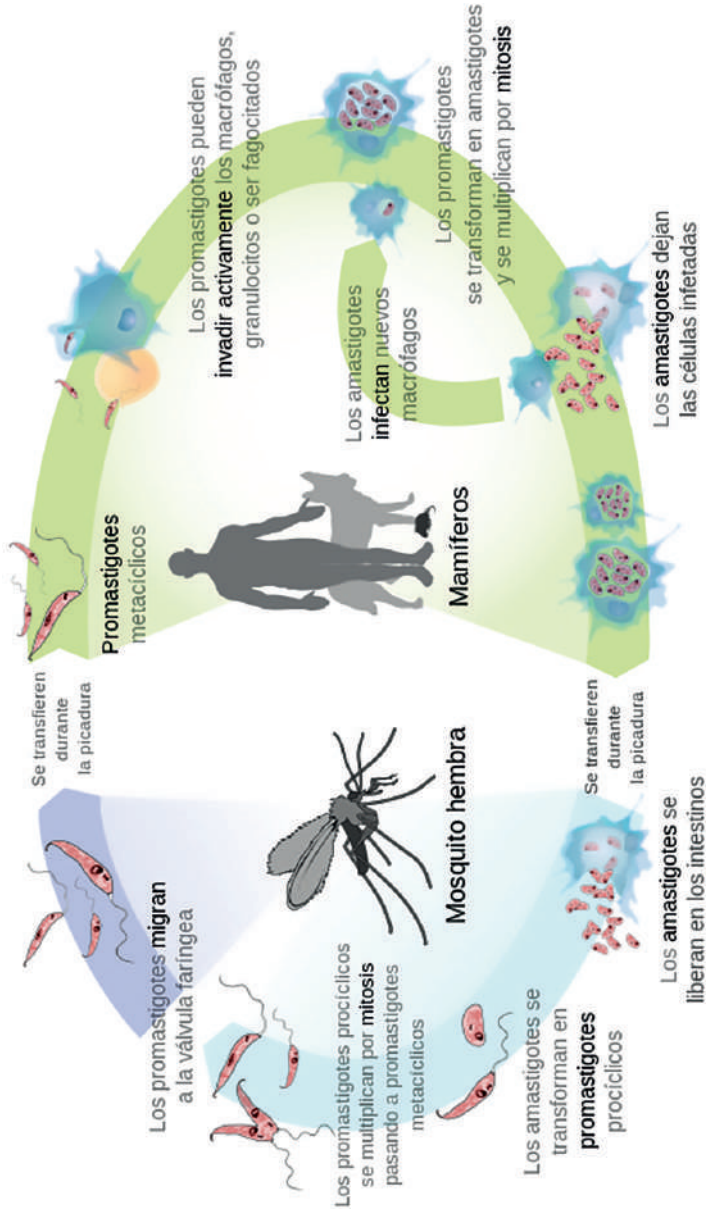


Figura 4.1.1. Ciclo de vida de los parásitos del género *Leishmania*. Elaborado por Mariana Ruiz Villareal y Osado, 2011.

El parásito se desarrolla de 4 a 25 días en los flebótomos y se transforma en una forma de promastigote donde se multiplican por fisión binaria en el intestino medio y ascienden hasta la faringe del insecto. La infección se transmite principalmente durante los días 6 a 9 después de la ingestión, cuando hay una infección faríngea intensa y los promastigotes se regurgitan mediante una mordedura al huésped. El flebótomo puede regurgitar más de 1000 parásitos por picadura (*Manual de procedimientos para la vigilancia y el control de la leishmaniasis en la Región de las Américas*, 2023). En las células huésped, los amastigotes se multiplican por fisión binaria e infectan nuevas células, por la ruptura y la liberación de amastigotes, o mediante la fagocitosis de células infectadas y por la fusión de membranas. Los vectores pueden adquirir nuevamente el parásito con una nueva picadura de un mamífero infectado y al ingerir células sanguíneas mantienen el ciclo de vida de la *Leishmania* spp. El período de incubación depende de la especie de parásito individual. En determinadas zonas geográficas, el ciclo de transmisión puede ser mantenido por los animales infectados y no requiere humanos infectados (Figura 4.1.1) (*Manual de procedimientos para la vigilancia y el control de la leishmaniasis en la Región de las Américas*, 2023; Wheeler, Gluenz, & Gull, 2011).

4.1.1.4. Modos de transmisión

La enfermedad inicia cuando un mosquito vector (flebótomo) previamente infectado pica a un huésped incidental e inocula los parásitos. La presentación clínica está estrechamente relacionada con la presencia de *Leishmania* spp. En diferentes tejidos u órganos. Las infecciones por alguna de las diferentes especies de *Leishmania*, en algunos casos, no desarrollan signos clínicos y permanecen asintomáticos (infección subclínica), mientras otros sí desarrollan la enfermedad. Algunas personas presentan pocas manifestaciones clínicas y una resolución rápida; mientras que otras desarrollan síntomas graves o lesiones cutáneas y mucosas (Vásquez, Sierra, & Rojas, 2002).

4.1.2. Epidemiología de la enfermedad

La leishmaniasis es una enfermedad de distribución mundial, endémica en 99 países y causada principalmente por mosquitos de los géneros *Phlebotomus* y *Lutzomyia*. Esta enfermedad se encuentra directamente relacionada con factores de pobreza y se estima que se notifican cerca de 1 millón de casos nuevos por año en todos los continentes excepto Australia y la Antártida. Existen tres formas principales de leishmaniasis: la forma visceral (LV), considerada la forma más grave, debido a la falta de un tratamiento

específico y casi siempre resulta ser mortal; la leishmaniasis cutánea (LC) que es la más común y se desarrolla de manera general causando úlceras cutáneas; y, la forma mucocutánea (LMC) que afecta boca, nariz y garganta (Desjeux, 2004; Organización Mundial de la Salud (OMS), 2024)

Más del 80% de los casos de LV en todo el mundo han sido notificados en países como Brasil, Etiopía, Eritrea, India, Kenia y Sudán, sin embargo, la enfermedad sigue siendo endémica en más de 80 países. Se calcula que anualmente se producen en todo el mundo entre 50 000 y 90 000 nuevos casos de leishmaniasis visceral, de los que solo se notifican entre un 25% y un 45% de los mismos, lo cual puede desencadenar brotes y resultar mortal (Fleta Zaragozano, Rodríguez Martínez, & Clavel Parrilla, 2001). En pacientes inmunocomprometidos, los parásitos pueden persistir durante décadas después del tratamiento y pueden reaparecer exhibiendo una reactivación fulminante cuando la inmunidad está comprometida. Entre el 5 y el 50% de los casos de LV tratados pueden desarrollar leishmaniasis dérmica post-kala-azar, dependiendo de la ubicación geográfica, secundaria a la respuesta inmune impulsada por interferón gamma contra el parásito dérmico (*Manual de procedimientos para la vigilancia y el control de las leishmaniasis en la Región de las Américas*, 2023; Ruiz-Postigo et al., 2023).

Los casos por leishmaniasis cutánea se han concentrado en más del 80% en países como Afganistán, Argelia, Brasil, Colombia, Irak, Pakistán y Siria. Se calcula que cada año se reportan cerca de 1 millón de nuevos casos, pero solo 200.000 de ellos son notificados. En los últimos años hay un aumento de la LC endémica en todo el mundo debido principalmente al aumento de los conflictos con el desplazamiento forzado de la población y las malas condiciones sanitarias (*Manual de procedimientos para la vigilancia y el control de las leishmaniasis en la Región de las Américas*, 2023; Yadav et al., 2023).

En la región de las Américas, los casos de leishmaniasis se encuentran desde el sur de los Estados Unidos hasta el norte de Argentina, con excepción de Chile. Durante el período 2001-2020, se registraron 1.067.759 casos por LC y LMC, con una media anual de 53 387 casos. En los últimos 20 años, se ha observado una disminución en el número de casos con el reporte de 39 705 casos de LC y LM en el año 2020 (Ruiz-Postigo et al., 2023) (4). En comparación con anteriores años, se registra una disminución del 24% en la media de casos entre el 2019 y el 2020, relacionado por la interrupción total o parcial de las actividades de vigilancia epidemiológica, así como con la escasez o falta de medicamentos consecuencia de la pandemia de coronavirus COVID-19 (*Manual de procedimientos para la vigilancia y el control de las leishmaniasis en la Región de las Américas*, 2023). A nivel regional en el período 2001 –

2020, el país que registró el mayor promedio de casos por leishmaniasis es Brasil (21 535), seguido por Colombia (10 183) y Perú (7 038). Sin embargo, la enfermedad también es endémica en Nicaragua, Bolivia, Venezuela, Panamá, Honduras, Ecuador, Costa Rica, Guatemala, México, Argentina y Paraguay (*Manual de procedimientos para la vigilancia y el control de las leishmaniasis en la Región de las Américas*, 2023).

Durante el período 2001-2020 se registraron 67 845 casos por LV, con un promedio anual de 3 392 casos, distribuidos en 13 países. En este periodo, el 96% de los casos se notificaron en Brasil, con un promedio de 3 268 notificaciones anuales, seguido por Paraguay, Colombia, y Venezuela (*Manual de procedimientos para la vigilancia y el control de las leishmaniasis en la Región de las Américas*, 2023; Yadav et al., 2023). En el caso de la LC y LMC, reportados en el periodo 2016-2020, la leishmaniasis mucocutánea registró los promedios más elevados en Paraguay (55%), Bolivia (12,8%) y Perú (7,5%), aunque también se observaron cifras altas en Argentina (6%) y Brasil (5%). En otros países como Ecuador (2%), Colombia (1,1%), Honduras (1,1%), Venezuela (República Bolivariana de) (0,9%), Panamá (0,86%) y Nicaragua (0,7%), la LMC presenta notificaciones poco frecuentes (*Manual de procedimientos para la vigilancia y el control de las leishmaniasis en la Región de las Américas*, 2023; Yadav et al., 2023).

4.1.2.1. Factores de riesgo

El aumento de la incidencia y prevalencia de leishmaniasis se encuentra asociada a varios factores de riesgo que son provocados por el hombre (Valero & Uriarte, 2020). En general la movilidad humana, la deforestación, la urbanización y la inmunosupresión conducen a alteraciones en el número, rango y densidad de los vectores y reservorios, lo cual, como consecuencia, puede aumentar la exposición humana a mosquitos flebótomos infectados (Oryan & Akbari, 2016).

4.1.2.2. Factores ambientales

La prevalencia y el desarrollo de los casos de leishmaniasis se encuentran relacionados directamente a los factores ecosistémicos, condiciones ambientales, económicas, sociales y culturales. El área de vegetación y los factores climáticos juegan un papel importante en el proceso de proliferación y desarrollo de los vectores, que al contacto con reservorios silvestres o domésticos pueden iniciar con la cadena de transmisión de la enfermedad (Valero & Uriarte, 2020; Araujo et al., 2016). Los cambios en la cobertura de la tierra, con la deforestación, la urbanización y el avance del desarrollo agrícola, representan un alto nivel de riesgo en la incidencia y prevalencia de casos por leishmaniasis. Estos cambios han provocado que los mosquitos

vectores se adaptan a nuevos ambientes e incrementen la interacción con poblaciones humanas. Durante los últimos años se ha identificado que la transmisión de la leishmaniasis se ha ido desplazando de las zonas selváticas y forestales a los asentamientos domésticos y rurales, teniendo un contacto directo de reservorios como perros y pequeños mamíferos (Oryan & Akbari, 2016; Valero & Uriarte, 2020).

4.1.2.3. Factores sociales

La leishmaniasis afecta a las personas más pobres y a las sociedades marginadas, especialmente en el desarrollo de la forma visceral. Las personas que se encuentran cerca de recursos hídricos viven en casas húmedas, cerca de basura acumulada, alcantarillado y granjas de ganado, pueden tener un factor de riesgo favorable a la transmisión, debido a que son ambientes idóneos para el desarrollo el vector y el incremento de las densidades poblacionales relacionados a factores medioambientales. También se ha identificado que el tipo de infraestructura de la vivienda (como casas de barro), presencia de ganado, roedores, y perros próximos a las viviendas, son factores que contribuyen al desarrollo de la enfermedad (Oryan & Akbari, 2016).

4.1.2.4. Migración

La leishmaniasis se reporta cada vez más entre los viajeros que regresan de regiones tropicales y subtropicales, y se presenta con un amplio espectro clínico resultando en un diagnóstico inicial erróneo. Esto ha provocado que esta enfermedad ingrese a países donde la infección no se considera endémica y el diagnóstico puede retrasarse debido al desconocimiento de la sintomatología de la enfermedad (De Alencar Ximenes & De Araújo Pedrosa, 2009).

4.1.2.5. Actividades de prevención y control de la enfermedad

Las medidas de salud pública para la eliminación de la transmisión de la Leishmaniasis cutánea (LC), leishmaniasis visceral (LV), leishmaniasis mucosa (LM), y leishmaniasis mucocutánea (LMC), consisten en el control de vectores y el control de reservorios, animales domésticos y selváticos. La prevención eficaz requiere educación sanitaria sobre el riesgo de infección y la epidemiología de la transmisión. Entre las medidas están:

- Se recomienda cubrir la piel con ropa, para evitar la picadura del vector. En algunos casos hay la posibilidad de impregnar la ropa con un insecticida como la permetrina mediante procesos sistémicos que identifican una dosis muy baja ante una exposición prolongada con la molécula, sin embargo, son parte de procesos experimentales que identifican el impacto con la disminución del contacto con el vector (Davies, Kaye, Croft, & Sundar, 2003).

- El uso de repelentes contra insectos como DEET (NN-dietil-3-metilbenzamida) en las áreas expuestas de la piel es otra de las medidas que reduce significativamente el contacto con el vector (Ibiapina et al., 2022).
- El control químico es una medida que ha demostrado ser efectiva en la reducción de casos de enfermedades transmitidas por vectores, sobre todo en situaciones epidémicas, cuando se aplica de manera adecuada. Para el control de un brote de la enfermedad se recomienda la aplicación residual intradomiciliar de las paredes internas de la casa, refugios de animales domésticos y construcciones peridomésticas; en el caso del domicilio. Esta metodología también puede aplicarse en las paredes externas, aunque en este caso la residualidad es mucho menor. Las intervenciones en áreas endémicas de la enfermedad deberán ser realizadas en tres ciclos de manera que genere un factor de protección en la población. El impacto adecuado de esta estrategia dependerá de la especie de flebótomo, dinámica poblacional estacional del vector y de las variables climáticas y ambientales locales (“Cutaneous Leishmaniasis: Epidemiology and Control,” n.d.; *Manual de procedimientos para la vigilancia y el control de las leishmaniasis en la Región de las Américas*, 2023).
- El uso de mosquiteros impregnados con insecticidas es otra de las opciones para reducir el contacto con el vector. Es importante considerar el tamaño de orificio del mosquitero, ya que debe impedir el ingreso del vector.
- La modificación medioambiental es otra de las herramientas que se debe considerar antes del uso del control químico. La limpieza de la vivienda, la eliminación de residuos orgánicos, la reducción de fuentes de humedad, la tala de árboles en el peridomicilio, producen la reducción de los estadios inmaduros del vector y posteriormente la del mosquito adulto. Se debe considerar la reducción de sitios de cría de animales domésticos cerca del domicilio debido a que proporcionan de una fuente alimenticia para el vector (“Cutaneous Leishmaniasis: Epidemiology and Control,” n.d.; *Manual de procedimientos para la vigilancia y el control de las leishmaniasis en la Región de las Américas*, 2023).

Para la implementación de las estrategias de prevención y control se requiere de la participación comunitaria en la que se integre el conocimiento y las percepciones y prácticas de la población. La educación comunicativa deberá ser realizada simultáneamente con los métodos físicos y químicos para mejorar los conocimientos fundamentados sobre la transmisión y esperar que la

población pueda actuar en la prevención constante, efectiva y sostenible en el tiempo (“Cutaneous Leishmaniasis: Epidemiology and Control,” n.d.; *Manual de procedimientos para la vigilancia y el control de las leishmaniasis en la Región de las Américas*, 2023).

En el caso de LV se ha identificado que los perros pueden ser reservorios de la enfermedad, por lo que se recomienda la reducción del contacto con estos animales. Se puede utilizar también collares impregnados con deltametrina al 4% (*Manual de procedimientos para la vigilancia y el control de las leishmaniasis en la Región de las Américas*, 2023). El control de vectores es la principal estrategia ante la falta de una vacuna específica para prevenir la enfermedad.

4.1.2.6. *Manifestaciones clínicas*

Las manifestaciones clínicas dependen principalmente de la especie de *Leishmania* infectante (Tabla 4.1.2). Según el cuadro clínico, se clasifica en:

- Leishmaniasis cutánea
- Leishmaniasis mucosa
- Leishmaniasis visceral

Tabla 4.1.2. *Clasificación de Leishmaniasis según sus manifestaciones clínicas*

Tipo de Leishmaniasis	Especies involucradas	Cuadro clínico
Leishmaniasis cutánea	<i>L. mexicana</i>	- El periodo de incubación varía entre 2 semanas y 2 meses.
	<i>L. pifanoia</i>	- El primer signo de la LC es el agrandamiento del granuloma dérmico. Al inicio, se presenta como una úlcera cubierta por una costa adherida a la piel que sangra con facilidad al intentar desprenderla.
	<i>L. venezuelensis</i>	- Las lesiones se desarrollan como pápulas en el sitio de la picadura del flebótomo y progresan hasta desarrollar nódulos más grandes que eventualmente se ulceran.
	<i>L. amazonensis</i>	- Al desprender la costra, se observa la úlcera típica, de fondo limpio, color rosado, con tejido granuloso, de forma redondeada con bordes regulares - elevados, indolora y de base indurada.
Leishmaniasis cutánea diseminada	<i>L. braziliensis</i>	- Es relativamente poco frecuente.
	<i>L. panamensis</i>	- Se caracteriza por la aparición de lesiones papulares múltiples con apariencia de acné, que afectan diferentes segmentos del cuerpo.
	<i>L. amazonensis</i>	
	<i>L. guyanensis</i>	
	<i>L. mexicana</i>	

Leishmaniasis cutánea difusa	<i>L. amazonensis</i>	- Se identifica por la presencia de lesiones numerosas con gran contenido de parásitos.
	<i>L. mexicana</i>	- Las lesiones comienzan con pápulas o placas en un segmento de la superficie corporal, y se puede extender a otras partes del sistema tegumentario.
	<i>L. venezuelensis</i>	- Las lesiones son principalmente de tipo nodular y placas que se asemejan a la lepra lepromatosa.
	<i>L. pifanoi</i> <i>L. braziliensis</i>	
Leishmaniasis mucosa y mucocutánea		- La mayoría de las lesiones mucosas aparecen en los primeros 2 años después de haber cicatrizado la lesión cutánea, por lo cual es sospechoso también para leishmaniasis mucocutánea.
	<i>L. braziliensis</i>	- El lugar afectado es generalmente la mucosa del tabique nasal.
	<i>L. panamensis</i> <i>L. guyanensis</i>	- Pacientes reportan sensación de obstrucción nasal, dolor, costras serohemáticas, rinorrea mucosanguinolenta o hemorragia franca. - La lesión puede progresar hasta perforar el segmento cartilaginoso del tabique nasal e incluso puede destruir todas las estructuras causando una grave deformidad
Leishmaniasis visceral		- Es la forma grave y mortal de la enfermedad.
		- El período de incubación es variable; sin embargo, en general, tiene una duración de 3 a 8 meses.
		- Se caracteriza por fiebre prolongada, palidez, pérdida de apetito, pérdida de peso y hepatoesplenomegalia. El aumento del tamaño del bazo es casi siempre más evidente que el del hígado.
	<i>L. infantum</i>	- En el período evolutivo, se observa la persistencia de la fiebre asociada a la pérdida de peso progresiva, deterioro del estado general, anorexia, palidez cutánea, mucosa más intensa, aumento del volumen abdominal y de la hepatoesplenomegalia. - Otros signos y síntomas secundarios pueden presentar progresión rápida e incluyen los trastornos respiratorios, que se presentan en pacientes debido a su estado de inmunosupresión avanzada y que, los tornan susceptibles a infecciones intercurrentes bacterianas o virales

Nota: Información obtenida de *Manual de procedimientos para la vigilancia y el control de las leishmaniasis en la Región de las Américas, 2023*

4.1.2.7. Coinfecciones de leishmaniasis cutánea, mucocutánea y visceral

La inmunosupresión provocada por el virus del VIH provoca la progresión de la enfermedad. No existe un perfil clínico asociado de manera exclusiva para identificar una coinfección, pero se han observado manifestaciones clínicas más graves o inusuales. El personal de salud debe evaluar a los pacientes con presentaciones no habituales para determinar la presencia de la infección por VIH, especialmente en áreas endémicas de transmisión de leishmaniasis (*Manual de procedimientos para la vigilancia y el control de las leishmaniasis en la Región de las Américas*, 2023).

En el caso de la forma visceral, se presenta como una enfermedad oportunista, debido a la disminución del recuento de linfocitos CD4, haciendo que el parásito se disemine por todo el organismo. Con frecuencia se observan manifestaciones atípicas, como el compromiso pleural y del tracto gastrointestinal, el aumento de la frecuencia de recaídas y en consecuencia, un riesgo de mortalidad elevado (*Atlas Interactivo de Leishmaniasis En Las Américas*, 2020; *Manual de procedimientos para la vigilancia y el control de las leishmaniasis en la Región de las Américas*, 2023).

4.1.3. Diagnóstico

Existen múltiples métodos de diagnóstico que dependen de la sospecha del tipo de leishmaniasis.

4.1.3.1. Leishmaniasis cutánea, mucosa y mucocutánea

Para el diagnóstico de LC, LM y LMC, se pueden utilizar dos métodos: uno directo mediante la obtención de muestra mediante frotis, biopsia, aspirado de lesiones; y, un método indirecto mediante la detección de anticuerpos de inmunoglobulina G específicos contra leishmaniasis (*Atlas Interactivo de Leishmaniasis En Las Américas*, 2020; *Manual de procedimientos para la vigilancia y el control de las leishmaniasis en la Región de las Américas*, 2023).

En la Tabla 4.1.3 se muestran los métodos directos e indirectos para el diagnóstico de leishmaniasis cutánea y mucocutánea.

Tabla 4.1.3. Métodos de diagnóstico para leishmaniasis cutánea, mucosa y mucocutánea

Métodos directos		Métodos indirectos	
Parasitológico	Material biológico obtenido por raspado, biopsias, aspirados de lesiones o de ganglios linfáticos para la identificación de amastigotes	Inmunofluorescencia (IFI)	Material biológico de suero de paciente, no recomendado para LC. Apoyo para diagnóstico de LM y LMC. Detección de anticuerpos específicos para <i>Leishmania</i> spp.
Cultivo	Material biológico obtenido de aspirados de lesiones en piel o del ganglio linfático, biopsias de lesiones en la piel o mucosas para visualización de promastigotes	ELISA	Material biológico de suero o plasma de los pacientes mediante el uso de reacción ligada a enzimas para la detección de anticuerpos específicos contra <i>Leishmania</i> spp.
Histopatológico	Material biológico obtenido de biopsia para observación directa de amastigotes. Poca sensibilidad	Intradermoreacción de Montenegro o leishmanina	Prueba de diagnóstico de alta sensibilidad, utilizada como herramienta de apoyo para el diagnóstico de LM y en análisis de infecciones previas con el parásito. No está disponible comercialmente en la región.
PCR	Material biológico de frotis, raspado, hisopado, biopsia, aspirado ya sea de lesión o del ganglio linfático para amplificar y detectar el material genético del parásito (ADN o ARN)		

Nota: Adaptación realizada del Manual de procedimientos para la vigilancia y control de las leishmaniasis en la región de las Américas (*Manual de procedimientos para la vigilancia y el control de las leishmaniasis en la Región de las Américas*, 2023).

El diagnóstico debe ser realizado ante la sospecha de casos por leishmaniasis. Se realiza un examen directo mediante frotis. En caso de que el examen sea negativo, se recomienda realizar otro frotis para remitir la muestra al laboratorio de mayor complejidad para realizar métodos indirectos como cultivo o PCR.

4.1.3.2. *Leishmaniasis visceral*

El diagnóstico será realizado ante la sospecha de casos por LV a partir de aspectos clínicos y epidemiológicos (Tabla 4.1.4.). Las metodologías de toma de muestra son invasivas y requiere de experticia médica para la toma y la lectura de la muestra, instalaciones de servicios de salud adecuadas y apoyo para la realización de transfusión de sangre y cirugía en caso de emergencia (*Manual de procedimientos para la vigilancia y el control de las leishmaniasis en la Región de las Américas*, 2023).

Tabla 4.1.4. Métodos de diagnóstico para leishmaniasis visceral

Métodos directos		Métodos indirectos	
Parasitológico	Material biológico obtenido de aspirados de bazo (93-99%), médula ósea (53-86%) o ganglio linfático (53-65%), determina la sensibilidad, para la identificación de amastigotes en examen microscópico	Serológico (IFI - ELISA)	Material biológico para evaluar la respuesta al tratamiento porque los anticuerpos contra <i>Leishmania</i> spp. pueden persistir durante varios años después del tratamiento.
Cultivo	Material biológico obtenido de punción de médula ósea. Aumenta la sensibilidad del diagnóstico.	Pruebas rápidas	Pruebas basadas en rK39 que son fáciles de realizar, rápidas y económicas. Disponibles en países con endemicidad.
PCR	Material biológico de aspirados de médula ósea o en sangre para identificar ADN del parásito.		

Nota: Adaptación realizada del Manual de procedimientos para la vigilancia y control de las leishmaniasis en la región de las Américas (*Manual de procedimientos para la vigilancia y el control de las leishmaniasis en la Región de las Américas*, 2023).

4.1.3.3. *Tratamiento de la enfermedad*

Se debe garantizar más de una opción de tratamiento de leishmaniasis, además de garantizar el acceso a los pacientes. Adicionalmente, es importante considerar la condición clínica, edad y tipo de patógeno involucrado en la enfermedad (*Atlas Interactivo de Leishmaniasis En Las Américas*, 2020)

A continuación, se describen los métodos de tratamiento recomendados:

- Leishmaniasis cutánea

Aplica el tratamiento local con observación de 1 a 3 lesiones de hasta 900 mm² (dimensión mayor: 3 cm), lesiones localizadas en cualquier zona excepto cabeza y zonas periarticulares, ausencia de inmunodepresión y posibilidad de seguimiento (*Atlas Interactivo de Leishmaniasis En Las Américas*, 2020).

Tabla 4.1.5. Tratamiento para leishmaniasis cutánea

Tipo paciente	Tipo tratamiento	Tratamiento	Forma de administración	Esquema de tratamiento
Adultos con leishmaniasis cutánea	Local	Antimoniales pentavalentes intralesionales - LC por <i>L. braziliensis</i> o <i>L. amazonensis</i>	Inyección subcutánea	3-5 infiltraciones de 1-5 ml por lesión (según el tamaño de la lesión; se utiliza la cantidad necesaria para cubrir cada lesión).
	Sistémico	Miltefosina en pacientes adultos con diagnóstico de LC por <i>L. panamensis</i> , <i>L. mexicana</i> , <i>L. guyanensis</i> o <i>L. braziliensis</i>	Oral	2,5 mg/kg/día, con una dosis máxima de 150 mg/día, durante 28 días. Se sugiere fraccionar las dosis y tomar el medicamento después de las comidas para reducir los efectos secundarios gastrointestinales.
Pacientes pediátricos identificados con infecciones de LC	Sistémico	Miltefosina con diagnóstico de LC por <i>L. panamensis</i> , <i>L. guyanensis</i> o <i>L. braziliensis</i> .	Oral	1,5-2,5 mg/kg/día durante 28 días. Se sugiere fraccionar las dosis y tomar el medicamento después de las comidas para reducir los efectos secundarios gastrointestinales.
	Tópico	Paromomicina con LC por <i>L. panamensis</i> , <i>L. braziliensis</i> o <i>L. mexicana</i>	Tópico	Aplicación durante 20 días en la zona afectada (Baja certeza de evidencia de tratamiento).

Pacientes identificados con infecciones de LM Y LMC	Local	Antimoniales pentavalentes con pentoxifilina oral	Intravenosa o intramuscular	20 Sb+5 por vía intravenosa o intramuscular. Se debe utilizar preferentemente la vía intravenosa y si no es posible, la vía intramuscular mg de Sb+5/kg/día durante 30 días + 400 mg de pentoxifilina cada 8 horas durante 30 días.
	Local	Antimoniales pentavalentes	Intravenosa o intramuscular	20 mg de Sb+5/kg/día en dosis única diaria durante 30 días consecutivos.

• Leishmaniasis visceral

Proporcionar el tratamiento específico de LV ayuda a la cura del paciente (Tabla 4.1.6), disminuir el riesgo de recaída y reducir la posibilidad de aparición de cepas resistentes de parásitos a los medicamentos. Se recomienda que el tratamiento sea integral con la hidratación y alimentación adecuada. En caso necesario, se deberá tratar la anemia grave y tratar las infecciones concomitantes con los agentes antiinfecciosos adecuados según recomendaciones hospitalarias. El éxito de la terapia mejora la condición general, la fiebre, involución de la hepatoesplenomegalia y el retorno a la normalidad de los parámetros de laboratorio (*Atlas Interactivo de Leishmaniasis En Las Américas*, 2020).

Tabla 4.1.6. Tratamiento para leishmaniasis visceral

Tipo paciente	Tratamiento	Forma de administración	Esquema de tratamiento
Inmunocompetentes	Anfotericina B liposomal. Pediátricos y adultos	Intravenosa	3 mg/kg/día durante 7 días hasta una dosis total de 20 mg/kg. Pueden ser necesarios intervalos superiores a 24 horas entre las dosis en caso de elevación de la creatinina
	Antimoniales pentavalentes o desoxicolato de anfotericina B Adultos y pediátricos	Intravenosa	Antimoniales pentavalentes: 20 mg de Sb+5/kg/día durante 20 días Desoxicolato de anfotericina B: Niños: 1 mg/kg/día durante 14 días hasta una dosis total de 800 mg. Adultos: 1 mg/kg/día durante 14-21 días. Dosis diaria total de 50 mg. Dosis máxima de 50 mg/día. Pueden ser necesarios intervalos superiores a 24 horas

	Anfotericina B liposomal	Intravenosa	3 mg/kg/día hasta 20 40 mg/kg de dosis total. Pueden ser necesarios intervalos superiores a 24 horas entre las dosis en caso de elevación de la creatinina.
Immunodeprimidos	Complejo lipídico de anfotericina B o el desoxicolato de anfotericina B	Intravenosa	Complejo lipídico de anfotericina B: Dosis total de 30 mg/kg; 3 mg/kg/día durante 10 días. Desoxicolato de anfotericina B: • 0,7 mg/kg/día durante 28 días. • Dosis máxima de 50 mg/día. Pueden ser necesarios intervalos superiores a 24 horas entre las dosis en caso de elevación de la creatinina.
Profilaxis secundaria - inmunodeprimidos	Anfotericina B liposomal tras el primer episodio de leishmaniasis visceral a todos los pacientes con una cifra de linfocitos T CD4 <350/mm ³	Intravenosa	3 mg/kg/dosis cada 2-3 semanas

4.1.4. Leishmaniasis en el Ecuador

Las leishmaniasis es un problema de salud pública en el Ecuador debido a la amplia distribución de ecosistemas que se encuentran principalmente en zonas rurales, que presentan características específicas relacionadas con el hábitat, condiciones medioambientales, el cambio de uso de suelo y el estilo de vida de las poblaciones que habitan áreas de riesgo. La enfermedad se encuentra principalmente en las poblaciones que viven en áreas remotas, rurales y boscosas del Ecuador, donde el transporte y la atención médica son muy deficientes, lo que impide el acceso de los pacientes a los servicios de salud (Hashiguchi et al., 2017).

En Ecuador se notificó por primera vez en 1920, en la provincia de Esmeraldas, el primer caso de leishmaniasis cutánea, cerca de la frontera con Colombia y en 1924 se registró el primer caso de leishmaniasis mucocutánea. Posteriormente se van registrando focos de transmisión en otras localidades de la región amazónica e inician las primeras investigaciones relacionadas con la presencia y taxonomía de vectores de leishmaniasis. En el año 1953 se describe un brote de leishmaniasis en la provincia de Cañar a una altura de 800 a 1 000 msnm, correspondiente a un área de transición interandina que cuenta con las condiciones ecológicas para el desarrollo de vectores (Hashiguchi & Gómez Landires, 1991).

Para el año 1989 se identifican por primera vez a *L. amazonensis* y *L. panamensis*, obtenidos de mamíferos y seres humanos, caracterizando la circulación de esos parásitos hasta ese momento (Hashiguchi & Gómez Landires, 1991).

Hasta el año 1990 se registran avances en la investigación clínica de casos por leishmaniasis, así como investigaciones en laboratorios de pruebas de anticuerpos, recomendaciones de tratamiento, identificación de vectores involucrados en la transmisión y la identificación de reservorios (Hashiguchi & Gómez Landires, 1990, 1991).

En el año 2004 se registraron infecciones por leishmaniasis en 20 de las 22 provincias del Ecuador (anterior división política), en áreas altitudinales hasta aproximadamente 2 700 m de altitud, principalmente en zonas rurales. De acuerdo con el perfil geográfico, se identificó un corredor endémico que se encuentra en áreas noroccidentales y que involucra nuevos asentamientos en las provincias de Imbabura, Pichincha, Cotopaxi, Bolívar y Cañar. La detección pasiva de casos realizada por la Autoridad Sanitaria probablemente provocaba una subestimación de casos, debido a los niveles de atención en centros de salud privados y gubernamentales (Calvopina, Armijos, & Hashiguchi, 2004).

En Ecuador, la leishmaniasis es un importante problema de salud pública reportado en 22 de las 24 provincias del país, en áreas subtropicales de la costa del Pacífico, áreas tropicales amazónicas y áreas montañosas andinas. En la provincia de las Islas Galápagos no se han registrado especies de mosquitos vectores ni se han registrado casos clínicos de leishmaniasis. En el país, la LC es la forma clínica más frecuente de la enfermedad, seguida de los casos de LMC registrados principalmente en la región amazónica ecuatoriana (Inc & Berger, 2018). Las notificaciones por LC diseminada se encuentran en las regiones del litoral norte (Esmeraldas) y sur (Guayas y Chimborazo) de Ecuador, con la probabilidad de casos no reportados, especialmente en las regiones amazónicas ecuatorianas, donde la enfermedad con diversas manifestaciones clínicas es altamente endémica, causada por las diferentes especies de *Leishmania* (Morales et al., 2019). Actualmente no se ha reportado ningún caso por leishmaniasis visceral, al igual que no se ha registrado la presencia de los vectores competentes para la transmisión de esta enfermedad (Hashiguchi et al., 2016; Morocho-Yaguana, Jaramillo-Balcázar, Román-Cárdenas, & Zamora-Gutiérrez, 2021).

En el país se encuentran reportadas ocho especies de *Leishmania*, incriminadas como agentes causantes de leishmaniasis cutánea y leishmaniasis mucocutánea y que corresponden a: *Leishmania (Leishmania) mexicana*, *L. (L.) amazonensis*, *L. (L.) mayor-like*, *L. (Viannia) guyanensis*, *L. (V.) panamensis*, *L. (V.)*

braziliensis, *L. (V.) naiffi*, y *L. (V.) lainsoni*. En las áreas de la costa del Pacífico, la especie de parásito causante de LC se ha determinado a *L. (V.) guyanensis*, *L. (V.) panamensis*, *L. (V.) braziliensis* y *L. (L.) amazonensis*. En las zonas montañosas andinas, *L. (L.) mexicana* y *L. (L.) major* se han reportado como especies causantes de LC de tipo andino, de las cuales *L. (L.) mexicana* es la especie dominante. En zonas amazónicas, *L. (V.) guyanensis*, *L. (V.) braziliensis*, *L. (V.) naiffi* y recientemente *L. (V.) lainsoni*, se han identificado como agentes causantes de LC y LMC (Hashiguchi et al., 2017; Toalombo Espin & Coque Procel, 2021).

Actualmente, la incidencia de la enfermedad se encuentra principalmente en las poblaciones de las zonas remotas, rurales y boscosas del Ecuador, donde los sistemas de transporte y atención médica son muy deficientes, lo que dificulta el acceso limitado de los pacientes a la atención médica, especialmente en las provincias amazónicas y occidentales más septentrionales (Morales et al., 2019).

Durante el periodo de 2020-2023, las provincias de Pichincha, Morona Santiago, Esmeraldas, Manabí y Santo Domingo de los Tsáchilas presentaron la mayor prevalencia de la enfermedad, con brotes esporádicos en otras provincias. El reporte de los casos es realizado durante todo el año, con el aumento de la incidencia durante los primeros y últimos meses. De las notificaciones realizadas, aproximadamente el 97% corresponden a casos por leishmaniasis cutánea, mientras que el 3% corresponden a notificaciones por leishmaniasis mucocutánea (*Gaceta epidemiológica de las enfermedades transmitidas por vectores* 52/2023, 2023).

En el año 2022, se registraron 844 casos por LC y LMC, sin embargo, en el año 2023 se registró un incremento del 12%, con un total de 1,040 casos reportados. Se pueden asociar varios factores para el incremento de casos, probablemente por el crecimiento poblacional e invasión de áreas ecológicas donde se desarrollan los vectores; se debe considerar también que estas cifras no pueden ser exactas, debido que hay varios casos que no son notificados a tiempo o son subdiagnosticados (*Gaceta epidemiológica de las enfermedades transmitidas por vectores* 52/2022, 2022). Hasta la semana epidemiológica 52 del año 2023, se notificaron 1 040 casos por leishmaniasis cutánea y mucocutánea con una alta incidencia en las provincias de Pichincha con 225 casos (21,6%), Morona Santiago 173 casos (16,6%), Esmeraldas 91 casos (8,7%) y Manabí con 81 casos (7,8%), entre las provincias más representativas. Del total de casos registrados la distribución de la enfermedad se observa un máximo representativo en las edades de 20 a 49 años, con un total de 375 casos en pacientes del género masculino y 145 casos en pacientes del género

femenino. Durante el presente año los casos por leishmaniasis mucocutánea se presentaron en las provincias del Morona Santiago (42%), Orellana (14%) y Pastaza (10.7%) (Figura 4.1.2) (*Gaceta epidemiologica de las enfermedades transmitidas por vectores* 52/2023, 2023).

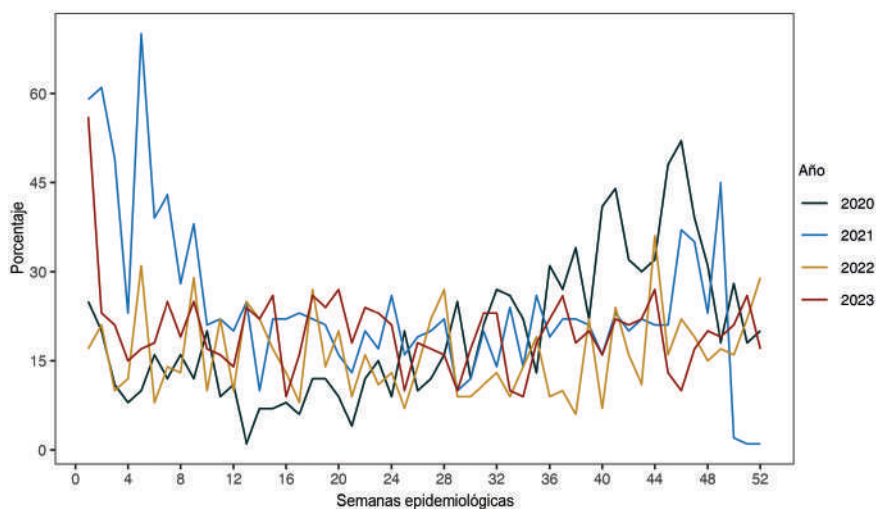


Figura 4.1.2. Epidemiología de la leishmaniasis en el Ecuador periodo 2020 – 2023, datos provenientes de INSPI. Figura creada en R usando ggplot2.

Fuente: Este estudio

4.1.4.1. Vectores de leishmaniasis en el Ecuador

En el Ecuador se han reportado 73 especies del género *Lutzomyia* en diferentes regiones del país, identificando algunas de estas especies en la transmisión de la leishmaniasis en el nuevo mundo, debido a su abundancia o comportamiento antropofílico. Sin embargo, se han identificado 13 especies antropofílicas principales *Lu. gomezi*, *Lu. robusta*, *Lu. hartmanii*, *Lu. shannoni*, *Lu. trapidoi*, *Lu. panamensis*, *Lu. maranonensis*, *Lu. tortura*, *Lu. ayacuchensis*, *Lu. yuilli yuilli*, *Lu. migonei*, *Lu. flaviscutellata*, y *Lu. carrerai carrerai*, en diferentes provincias del Ecuador (Figura 4.1.3) (Gomez, Kato, & Hashiguchi, 2014; Hashiguchi et al., 2017).

Se han identificado como vectores principales en la transmisión de leishmaniasis a *Lu. trapidoi*, *Lu. gomezi*, *Lu. ayacuchensis* y *Lu. tortura* (Hashiguchi et al., 2017). Además, *Lutzomyia (Pifanomyia) robusta* también se ha implicado en la transmisión, en la región de sierra occidental del Ecuador y Perú (Inc & Berger, 2018).

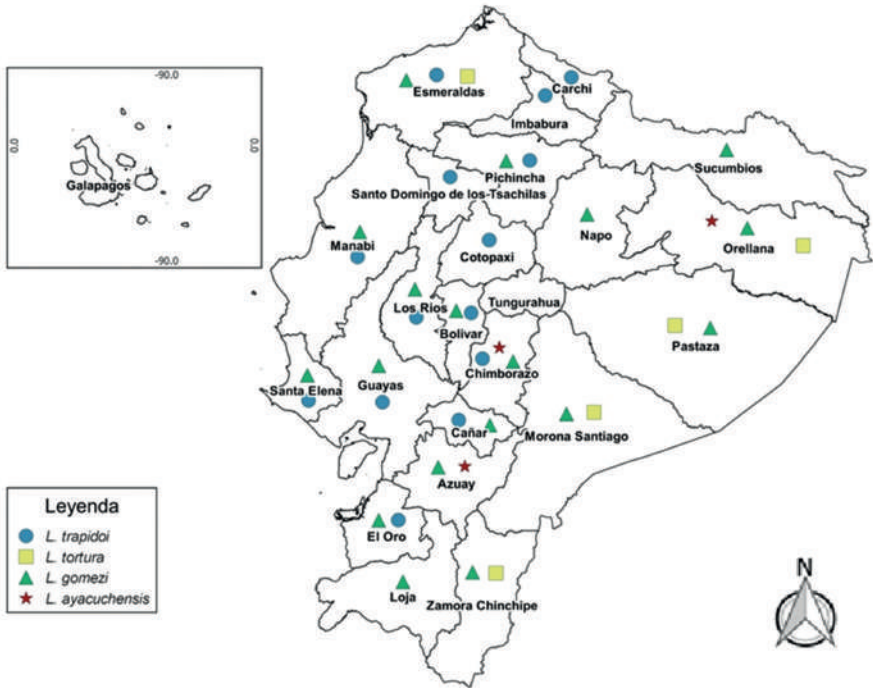


Figura 4.1.3. Distribución de las principales especies vectoras de leishmaniasis.
Fuente: Este estudio.

Entre los factores de riesgo asociados a la transmisión de leishmaniasis se destacan la falta de saneamiento en los domicilios, las condiciones de vida y la pobreza; siendo la población rural la más vulnerable. Otros factores que determinan la transmisión de la enfermedad son la deforestación, el aumento de temperatura que desplaza al vector de su hábitat a zonas vulnerables y la exposición a zonas boscosas con la presencia de reservorios de LC (Baquero Ullauri, 2017).

Los estudios de reservorios han sido escasos y se han identificado a tres especies de mamíferos infectados con el parásito y considerados como reservorios de LC, entre los cuales se encuentran el perezoso (*Choloepus hoffmanni* y *C. didactylus*), la ardilla (*Sciurus granatensis*) y el cusumbo (*Potos flavus*), además de la presencia de huéspedes alternativos (potencialmente pájaros), que han demostrado ser un factor de riesgo crítico de LC (Morales et al., 2019).

Actualmente en el Ecuador, el Ministerio de Salud ha podido integrar las actividades de los programas de gestión para las enfermedades transmitidas por vectores, mediante la creación de la Red Nacional de Laboratorios de Entomología, la cual ha tenido como objetivo contribuir al mejoramiento de la capacidad técnica y operativa mediante la respuesta rápida para las enfermedades transmitidas por vectores.

El Ecuador como Estado Miembro de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en consonancia con la Resolución del CE- 162/R17 de junio del 2018 (Organización Mundial de la Salud (OMS), 2018), se sumó a la nueva generación de países, con interés en establecer estrategias para la implementación de procesos para un manejo integrado de vectores (Organización Mundial de la Salud (OMS), 2018). Además, con el fin de alcanzar el compromiso asumido en el Plan de Acción para fortalecer la vigilancia y control de las leishmaniasis en las Américas, mediante las resoluciones CD49. R19 de octubre del 2009 y CD55. R09 de septiembre del 2016.

Bibliografía

- Alemayehu, B., & Alemayehu, M. (2017). Leishmaniasis: A Review on Parasite, Vector and Reservoir Host. *Health Science Journal*, 11(4). <https://doi.org/10.21767/1791-809X.1000519>
- Araujo, A. R. D., Portela, N. C., Feitosa, A. P. S., Silva, O. A. D., Ximenes, R. A. A., Alves, L. C., & Brayner, F. A. (2016). Risk factors associated with American cutaneous leishmaniasis in an endemic area of Brazil. *Revista Do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 58(0). <https://doi.org/10.1590/s1678-9946201658086>
- Atlas interactivo de leishmaniasis en las Américas: Aspectos clínicos y diagnósticos diferenciales*. (2020). Organización Panamericana de la Salud. <https://doi.org/10.37774/9789275321904>
- Baquero Ullauri, M. J. (2017). *Detección de ADN de kinetoplasto en vectores y posibles vectores de leishmaniasis en cuatro localidades de las provincias de Esmeraldas y Manabí* (bachelorThesis, Quito: USFQ, 2017). Quito: USFQ, 2017. Retrieved from <http://repositorio.usfq.edu.ec/handle/23000/6596>
- Calvopina, M., Armijos, R. X., & Hashiguchi, Y. (2004). Epidemiology of leishmaniasis in Ecuador: Current status of knowledge - A review. *Memórias Do Instituto Oswaldo Cruz*, 99(7), 663–672. <https://doi.org/10.1590/S0074-02762004000700001>
- Cutaneous leishmaniasis: Epidemiology and control. (n.d.). Retrieved April 4, 2024, from <https://medilib.ir/uptodate/show/87186>
- Davies, C. R., Kaye, P., Croft, S. L., & Sundar, S. (2003). Leishmaniasis: New approaches to disease control. *BMJ*, 326(7385), 377–382. <https://doi.org/10.1136/bmj.326.7385.377>
- De Alencar Ximenes, R. A., & De Araújo Pedrosa, F. (2009). Sociodemographic and Environmental Risk Factors for American Cutaneous Leishmaniasis (ACL) in the State of Alagoas, Brazil. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 81(2), 195–201. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2009.81.195>
- Desjeux, P. (2004). Focus: Leishmaniasis. *Nature Reviews Microbiology*, 2(9), 692–692. <https://doi.org/10.1038/nrmicro981>

- Fleta Zaragozano, J., Rodríguez Martínez, G., & Clavel Parrilla, A. (2001). Leishmaniasis visceral y cutaneomucosa: Aspectos epidemiológicos y clínicos. *Medicina Integral*, 38(6), 264–269.
- Gaceta epidemiologica de las enfermedades transmitidas por vectores* 52/2022. (2022). Ministerio de Salud Pública (MSP). Retrieved from <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2023/01/VECTORIALES-SE-52.pdf>
- Gaceta epidemiologica de las enfermedades transmitidas por vectores* 52/2023. (2023). Ministerio de Salud Pública (MSP). Retrieved from <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2024/02/Gaceta-de-Vectoriales-SE-52.pdf>
- Gomez, E. A., Kato, H., & Hashiguchi, Y. (2014). Man-biting sand fly species and natural infection with the *Leishmania* promastigote in leishmaniasis-endemic areas of Ecuador. *Acta Tropica*, 140, 41–49. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2014.07.003>
- Hashiguchi, Y., Gomez, E. L., Kato, H., Martini, L. R., Velez, L. N., & Uezato, H. (2016). Diffuse and disseminated cutaneous leishmaniasis: Clinical cases experienced in Ecuador and a brief review. *Tropical Medicine and Health*, 44(1), 2. <https://doi.org/10.1186/s41182-016-0002-0>
- Hashiguchi, Y., & Gómez Landires, E. A. (1990). Las investigaciones sobre la leishmaniasis en el Ecuador, 1920-1989. *Boletín de La Oficina Sanitaria Panamericana (OSP)*;108(4),Abr. 1990. Retrieved from <https://iris.paho.org/handle/10665.2/16740>
- Hashiguchi, Y., & Gómez Landires, E. A. (1991). A review of leishmaniasis in Ecuador. *Bulletin of the Pan American Health Organization (PAHO)*;25(1),1991. Retrieved from <https://iris.paho.org/handle/10665.2/27139>
- Hashiguchi, Y., Velez, L. N., Villegas, N. V., Mimori, T., Gomez, E. A. L., & Kato, H. (2017). Leishmaniasis in Ecuador: Comprehensive review and current status. *Acta Tropica*, 166, 299–315. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2016.11.039>
- Ibiapina, A. B., Batista, F. M. de A., Aguiar, B. G. A., Mendonça, V. J., Costa, D. L., Costa, C. H. N., & Abdala, C. V. M. (2022). Evidence map of diagnosis, treatment, prognosis, prevention, and control in visceral leishmaniasis. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 46, e89. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2022.89>

- Inc, G. I., & Berger, D. S. (2018). *Infectious Diseases of Ecuador*. Gideon Informatics, Incorporated.
- Lucientes, J., Castillo, J. A., Gracia, M. J., & Peribáñez, M. Á. (2005). Flebotomos, de la biología al control. *REDVET. Revista Electrónica de Veterinaria*, VI(8), 1–8.
- Manual de procedimientos para la vigilancia y el control de las leishmaniasis en la Región de las Américas*. (2023). Organización Panamericana de la Salud. <https://doi.org/10.37774/9789275327340>
- Martínez Dueñas, D. C., Leonardo Ávila, J., & Molano, F. (2019). Sandfly (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae) present in an endemic area of cutaneous leishmaniasis in West Boyacá, Colombia. *Colombia Medica*, 192–200. <https://doi.org/10.25100/cm.v50i3.3051>
- Morales, D., Paredes, M., Morales-Butler, E. J., Cruz-Aponte, M., Arriola, L., Cevallos, V., ... Mubayi, A. (2019). Data scarcity and ecological complexity: The cutaneous leishmaniasis dynamics in Ecuador. *Journal of The Royal Society Interface*, 16(157), 20190141. <https://doi.org/10.1098/rsif.2019.0141>
- Morocho-Yaguana, L. A., Jaramillo-Balcázar, G. S., Román-Cárdenas, F., & Zamora-Gutiérrez, L. (2021). Primer informe de Leishmania naiffi en Zamora Chinchipe (Ecuador) utilizando el gen que codifica la proteína HSP70. *CEDAMAZ*, 11(1), 43–47.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). (2018). *Plan de acción sobre entomología y control de vectores 2018-2023*. Retrieved from <https://www.paho.org/es/documentos/cd5611-plan-accion-sobre-entomologia-control-vectores-2018-2023>
- Organización Mundial de la Salud (OMS). (2024). *Leishmaniasis*. Retrieved from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>
- Oryan, A., & Akbari, M. (2016). Worldwide risk factors in leishmaniasis. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 9(10), 925–932. <https://doi.org/10.1016/j.apjtm.2016.06.021>
- Phlebotomine sand flies—Factsheet for experts. (2017, June 19). Retrieved April 2, 2024, from <https://www.ecdc.europa.eu/en/disease-vectors/facts/phlebotomine-sand-flies>
- Ruiz-Postigo, J. A., Jain, S., Madjou, S., Maia-Elkhoury, A. N., Valadas, S., Warusavithana, S., ... Beshah, A. (2023). *Global leishmaniasis surveillance, 2022: Assessing trends over the past 10 years*. (40).

- Steverding, D. (2017). The history of leishmaniasis. *Parasites & Vectors*, 10(1), 82. <https://doi.org/10.1186/s13071-017-2028-5>
- Toalombo Espin, C. J., & Coque Procel, M. (2021). Leishmaniasis en el Ecuador: Revisión bibliográfica. *Mediciencias UTA*, 5(3), 12. <https://doi.org/10.31243/mdc.uta.v5i3.1190.2021>
- Valero, N. N. H., & Uriarte, M. (2020). Environmental and socioeconomic risk factors associated with visceral and cutaneous leishmaniasis: A systematic review. *Parasitology Research*, 119(2), 365–384. <https://doi.org/10.1007/s00436-019-06575-5>
- Vásquez, L., Sierra, D., & Rojas, E. (2002). Mecanismos de transmisión de la leishmaniasis. *Revista de La Sociedad Venezolana de Microbiología*, 22, 182–187.
- Wheeler, R. J., Gluenz, E., & Gull, K. (2011). The cell cycle of Leishmania: Morphogenetic events and their implications for parasite biology. *Molecular Microbiology*, 79(3), 647–662. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2010.07479.x>
- Yadav, P., Azam, M., Ramesh, V., & Singh, R. (2023). Unusual Observations in Leishmaniasis—An Overview. *Pathogens*, 12(2), 297. <https://doi.org/10.3390/pathogens12020297>

4.2. Toxoplasmosis, un desafío continuo en Salud pública

Telmo Fernández Ronquillo[†]

[†] homenaje póstumo. Guayaquil, Ecuador.

4.2.1. Biología

La Toxoplasmosis es la infección por *Toxoplasma gondii*, un parásito de humanos, otros mamíferos y aves. Este agente etiológico se transmite por ooquistes excretados en las heces del gato y por la ingestión de quistes tisulares. La infección natural adquirida tiene, por lo regular, curso benigno y curación espontánea, pero puede ser grave cuando un niño la adquiere por vía congénita con daños especialmente neurológicos (Lashch et al., 2023; Vismarra et al., 2022; Wingertzahn & Sharma, 2022).

4.2.1.1. Datos históricos

T. gondii fue observado por primera vez en 1908 por Splendore, en Brasil y reportado como un nuevo protozoo parásito del conejo, pero no se identificó o se encontró una ubicación taxonómica. En este mismo año Nicolle y Manceaux lo aíslan de un pequeño roedor el *Ctenodactyllus gondii*, del África y por su forma de arco lo denominan *Toxoplasma*. Hasta 1937, este parásito se había aislado de diversas especies animales, pero fueron consideradas como especies diferentes. Solo hasta este año, Sabin y Olitsky comprobaron que se trataba de una misma especie mediante la realización de experimentos de transmisión cruzada (Bokaba et al., 2022; Oliveira et al., 2023).

En 1937, Wolff y Cowen informaron del primer caso humano, y los mismos autores diagnosticaron el segundo caso en 1939 en un recién nacido con diagnóstico de encefalitis, que ahora sabemos que es una infección congénita (Dubey et al., 2021). En 1940 se informó del primer caso de toxoplasmosis adquirida en un adulto, con una presentación grave y generalizada (Dao et al., 2023). A partir de 1950, con el desarrollo de las pruebas serológicas se estableció que *T. gondii* es capaz de producir infección asintomática, como en los casos de las madres asintomáticas que tienen hijos con enfermedad congénita, donde además la gravedad de los cuadros es variable. Empezaron a identificarse problemas oculares como coriorretinitis, iridociclitis, que hoy se conocen son manifestaciones tardías de toxoplasmosis congénita (Bollani et al., 2022). También se describieron diversas presentaciones clínicas benignas, como toxoplasmosis ganglionar.

Sólo en 1969-1970 el ciclo evolutivo fue aclarado. El parásito fue identificado como un coccidio y se dilucida el importante papel de los gatos en la transmisión. Con la epidemia del SIDA la toxoplasmosis ha adquirido una importancia muy grande por las graves presentaciones clínicas en estos pacientes (Oliveira et al., 2023).

4.2.1.2. Trofozoítos

T. gondii tiene la forma de semiluna o arco, con un extremo más agudo y el posterior redondeado, midiendo entre 2 a 7 μm de largo y 1 a 3 μm en su parte más ancha. En examen en fresco no se ve ninguna estructura como flagelos o cilios, así como tampoco ningún movimiento. Con las tinciones habituales, como Giemsa, se observa un núcleo central próximo al polo más ancho. En el citoplasma de macrófagos, numerosas estructuras con igual forma son observadas, aunque un poco más pequeñas (Delgado et al., 2022; Roumégous et al., 2022).

La microscopía electrónica ha demostrado la presencia de varias estructuras como el conoide que parte del extremo más agudo hacia el interior y de donde se originan fibrillas llamadas toxonemas y las roptrias u organelas secretoras, que es el sitio de penetración a la célula (Bauman et al., 2020). También se observan varias nervaduras radiales que atraviesan toda la longitud del cuerpo por la superficie. En el citoplasma se visualizan mitocondrias, granulaciones y aparato de Golgi y en el núcleo, un nucléolo.

- *Quistes*: denominados también quistes tisulares se desarrollan dentro de las células y se presentan más comúnmente a nivel del músculo esquelético, cardíaco y cerebral, aunque pueden existir en cualquier órgano y contienen centenares o miles de trofozoítos. Miden de 10 a 100 μm de diámetro y tienen membrana propia (CABI, 2022).
- *Ooquistes*: se los encuentra en las heces del gato y especies felinas muy afines. Tienen forma ovalada y su diámetro varía de 10 a 15 μm . En el interior se ven dos esporoquistes con cuatro esporozoitos cada uno. En su interior se pueden observar dos esporoquistes con cuatro esporozoitos cada uno. Se excretan en grandes cantidades durante 1 a 3 semanas, tiempo durante el cual sufren maduración o esporulación y luego se vuelven infecciosos. Son resistentes a las condiciones externas y pueden sobrevivir y seguir siendo infecciosos durante varios meses a un año en las condiciones adecuadas de humedad y temperatura (Ahn et al., 2019; Zhu et al., 2022).
- *Reproducción*: los trofozoitos se reproducen mediante un proceso llamado endomitosis, en el que se forman dos células hijas dentro de

la célula madre. La reproducción es rápida y por eso se los denominan taquizoitos. En los quistes la fisión binaria ocurre dentro del lento proceso de reproducción, por eso se les llama bradizoitos. Cuando los quistes son ingeridos por otro huésped o si se rompen dentro del mismo huésped debido a una respuesta inmune fallida, los bradizoitos se comportan inmediatamente como trofozoitos o elementos de rápida replicación. Los ooquistes son producto de la reproducción sexual, mediante la unión de gametocitos femeninos y masculinos que se forman en el intestino del gato, para luego ser liberados al ambiente (Delgado et al., 2022; Vismarra et al., 2022).

4.2.1.3. Ciclo evolutivo

Los gatos se infectan al ingerir quistes presentes en los músculos y órganos de roedores o pájaros pequeños, y liberan trofozoitos, que invaden las células epiteliales intestinales y se multiplican activamente en el citoplasma (Mendoza Roldan & Otranto, 2023). Los trofozoitos rompen la célula e invaden el organismo, pero también producen elementos sexuales: gametos femeninos y masculinos que dan lugar a los ooquistes. El agua de lluvia, la dilución de las heces, la manipulación del suelo y vectores como moscas y cucarachas, diseminan estos ooquistes en amplias zonas del ambiente, contaminando los alimentos (pasto y heno) y el agua potable (Zhu et al., 2023). Los ooquistes son ingeridos por una amplia variedad de especies de mamíferos y aves, especialmente herbívoros.

Los trofozoitos de las células epiteliales intestinales se diseminan por todo el cuerpo a través del torrente sanguíneo y llegan a los tejidos. La multiplicación intracelular destruye la célula con la liberación de nuevos elementos y la invasión de otras células. Este proceso es autolimitado debido a mecanismos inmunológicos y la reproducción ocurre lentamente (Pal & Tolawak, 2023). Los trofozoitos quedan agrupados dentro de la membrana celular, secretando sustancias que forman una pared interna, y se forma el quiste tisular que contiene miles de trofozoitos (Singh et al., 2020). El ciclo se cierra cuando los humanos ingieren quistes tisulares a través de la carnívora. Los humanos, como omnívoros, se infectan con quistes del medio ambiente y, como carnívoros, cuando ingieren carnes infectadas que contienen quistes tisulares (Feely et al., 1984). En ambas formas del ciclo, el proceso es el mismo, con multiplicación inicial en el epitelio intestinal y diseminación linfática-sanguínea a cualquier órgano (Pengsart et al., 2022) (Figura 4.2.1).

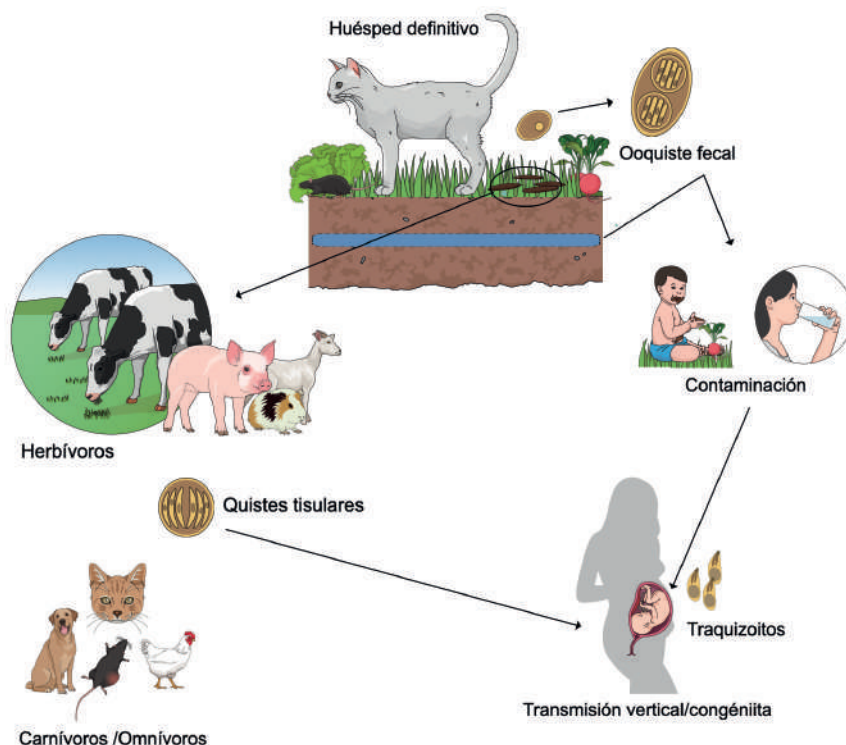


Figura 4.2.1. Vías de transmisión de *Toxoplasma gondii*. Creado en Mind the Graph.

4.2.2. Epidemiología y clínica

La toxoplasmosis es una zoonosis y es el protozoo más extendido en el mundo. *T. gondii* es un parásito eurixeno ya que es capaz de multiplicarse y desarrollarse en alrededor de 300 especies de mamíferos y 30 especies de aves. Sin embargo, muestra una gran especificidad en su ciclo sexual, completando únicamente el ciclo en el gato y especies estrechamente relacionadas (Afrianti et al., 2023; Wingertzahn & Sharma, 2022). Esta amplia diseminación se ve facilitada por la resistencia de los oocistos a las condiciones ambientales, ya que permanecen viables e infecciosos durante casi un año en suelo húmedo con temperatura adecuada. Además, la persistencia de quistes tisulares durante largos períodos de tiempo en animales utilizados como alimento también contribuye significativamente a la diseminación (Beck et al., 2022). Los seres

humanos pueden infectarse de forma natural con ooquistes, quistes tisulares y mediante transmisión transplacentaria (Vismarra et al., 2022).

4.2.2.1. Infección por ooquistes

El gato doméstico, y algunos felinos salvajes muy cercanos son los únicos huéspedes definitivos del *T. gondii*, los cuales excretan varios millones de ooquistes por día. Esta excreción suele ser un evento único en la vida del animal, aunque es posible que ocurran otros períodos más cortos de eliminación debido a una reinfección y una falla del sistema inmunológico del animal (Zhao et al., 2022; Zhu et al., 2023). Es necesario que el gato no sea inmune, por lo que la producción de ooquistes es posible en animales menores de seis meses, cuando aún no han salido de la vivienda humana. Los ooquistes en el ambiente maduran en condiciones de humedad, oxigenación y temperatura, pero son sensibles a la desecación, la putrefacción dentro de la materia fecal, la presencia de bacterias, la acción directa de la luz solar y temperaturas extremas de frío o calor. La lluvia es fundamental para la diseminación de los ooquistes, evento que permite liberar los ooquistes de la materia fecal y contribuyendo a su distribución en zonas extensas y húmedas (Bolais et al., 2022). Los vectores como las moscas y las cucarachas las transportan de un lugar a los alimentos, mientras que las lombrices las depositan en la superficie del suelo. Los humanos los ingieren en agua y alimentos contaminados.

4.2.2.2. Infección por quistes

Los quistes, en las carnes de consumo habitual humano, resisten el paso por el estómago y liberan trofozoitos que desencadenan la infección. Estas formas evolutivas se destruyen a 60°C (Thomas et al., 2022). Las carnes de cerdo y oveja son las que mayor porcentaje de quistes tisulares han demostrado, la carne de vacuno también está infectada, así como las aves domésticas. Los quistes permanecen viables hasta 1 mes en carnes guardadas a -4°C., pero temperaturas más bajas los destruyen en pocos días (Hajimohammadi et al., 2022).

4.2.2.3. Infección transplacentaria

Inicialmente, infectan las células placentarias antes de infectar al feto, es capaz de parasitar la placenta hasta llegar al feto. Se transmite a través del torrente sanguíneo durante la fase de diseminación de la infección. Esta transmisión sólo puede ocurrir si la madre adquiere la infección primaria durante el embarazo. Las infecciones pasadas no proporcionan inmunidad a nuevas parasitemias y es poco probable que cualquier reactivación de una lesión quística materna cause daño debido a la escasa y muy improbable parasitemia. En la mayoría de los casos, la infección primaria materna no da como resultado un niño infectado.

En otros casos, puede provocar aborto, parto prematuro, muerte fetal o niños aparentemente asintomáticos que luego desarrollan problemas neurológicos o visuales (Ariel & Singer, 2014; Heerema-McKenney, 2018; Hoo et al., 2023).

4.2.2.4. Otros mecanismos de transmisión

T. gondii puede sobrevivir algún tiempo en la sangre citratada para transfusiones sanguíneas o derivados. Esto tiene particular importancia para los pacientes que requieren transfusiones múltiples. Por esta razón, el personal del laboratorio tiene un alto riesgo de contaminarse con *T. gondii*. En un estudio específico realizado en Pakistán, se detectó el ADN de *T. gondii* en la leche no pasteurizada de varios animales, con una seroprevalencia notable tanto en los animales como en los seres humanos que consumen esta leche. Esto pone de manifiesto el potencial de la leche cruda como vehículo para la transmisión de *T. gondii* a los seres humanos, y subraya la importancia de una pasteurización adecuada para limitar la propagación de la infección (Khan et al., 2023). Sin embargo, hasta la fecha no hay evidencias de transmisión por la leche materna.

4.2.2.5. Prevalencia de la infección

No existen disparidades en cuanto a género o características raciales. Sin embargo, la prevalencia varía significativamente entre las diferentes regiones geográficas, y las tasas más altas se encuentran en las zonas tropicales donde más del 80% de los adultos ya han sido infectados. En las regiones más frías y montañosas, el porcentaje oscila entre el 20 y el 40%. Las tasas aumentan con la edad y los casos sintomáticos son muy raros (Ahaduzzaman & Hasan, 2022; Dámek et al., 2023).

Los estudios de prevalencia se realizan a partir de la titulación de anticuerpos mediante diversas técnicas serológicas. Esto se debe a la dificultad de aislar el parásito y a la facilidad para realizar la serología, así como al alto grado de sensibilidad y especificidad alcanzado (Cakir-Koc & Özdemir, 2018).

El riesgo de la infección congénita es exclusivo para las mujeres nunca infectadas o sero-negativas y dependen de la incidencia anual de la toxoplasmosis en esa población (Dubey et al., 2021). En otras palabras, se refiere a cuántos nuevos individuos se infectan cada año en la comunidad y, por tanto, cuál es la probabilidad de cumplir las dos condiciones fundamentales: una mujer embarazada seronegativa y la infección en ese momento. En realidad, el riesgo es pequeño y oscila entre 2,4 y 4 por 1.000. Generalmente se puede admitir que el riesgo de toxoplasmosis congénita es menor cuanto más mujeres se infectan antes del embarazo (adolescencia, infancia) (Criollo Rodríguez, 2023).

4.2.2.6. Curso clínico

Hay una evidente diferencia clínica entre la toxoplasmosis adquirida después del nacimiento, con la toxoplasmosis congénita.

- *Toxoplasmosis adquirida:* La mayor parte de estos casos cursan sin ninguna sintomatología, se conocen que tuvieron la infección por mostrar un título de anticuerpos que permanece positivo por toda la vida. Otro grupo de infectados presenta sintomatología leve variada (ganglionar), oligosintomáticos y pocos con cuadros generalizados graves (Carme et al., 2002; Neves et al., 2009).
- *Forma ganglionar:* De los cuadros sintomáticos es el más común, con linfadenopatía que incluye los ganglios cervicales principalmente, también crecen los ganglios subclaviculares, axilares y los inguinales, así como los más internos, mediastínicos y mesentéricos. Generalmente hay malestar, ligero decaimiento y febrículas, y en ocasiones se presenta fiebre de 39°C, con postración, mialgias, dolor de cabeza, cuadro faríngeo, amigdalitis y rash máculo papular, rara vez se acompaña de hepatoesplenomegalia. Los ganglios crecen moderadamente, son duros e indoloros, aunque algunos son más suaves, no hay supuración (Hammadi et al., 2023; Salazar Bermúdez et al., 2023).

El cuadro clínico es usualmente autolimitado, la sintomatología desaparece en poco tiempo y la linfadenopatía puede persistir por varias semanas y meses. Es importante destacar que este cuadro clínico puede ser diagnosticado como enfermedad de Hodgkin, linfomas y tuberculosis ganglionar, además de otras patologías de carácter benigno como mononucleosis infecciosa, rubéola, impétigos del cuero cabelludo y otras.

- *Formas orgánicas:* La toxoplasmosis puede presentar cuadros de hepatitis, neumonía de diversa gravedad, meningoencefalitis, pericarditis, miocarditis, polineuritis, patologías que se presentan solas o en combinación o, más a menudo, en el curso de la toxoplasmosis ganglionar. Son de evolución benigna y curación espontánea, excepto en casos de infecciones masivas o en huéspedes inmunocomprometidos (Daher et al., 2021; Salazar Bermúdez et al., 2023).
- *Toxoplasmosis congénita:* El destino del embarazo depende de la edad gestacional y da lugar a aborto, parto prematuro o mortinatos. En los casos del embarazo que llega a término, con niños nacidos vivos, si la infección ocurrió en el primer trimestre sólo en el 17% de los casos hay transmisión placentaria, en el segundo trimestre aumenta al 25% y en el tercer trimestre al 65%. La gravedad de las lesiones del niño está

en relación también con la edad de gestación, más graves cuando el embrión se afectó en el primer trimestre y menos graves cuando lo fue en el tercer trimestre (Imam et al., 2022; Slaoui & Lazhar, 2022).

Rara vez se reconoce la infección primaria en la madre, incluso tras un intenso interrogatorio retrospectivo cuando se confirma que el niño nació con toxoplasmosis. Las reinfecciones y reactivaciones no pueden provocar toxoplasmosis congénita, por lo que una madre que ha tenido un hijo o un aborto por *T. gondii* no tendrá otros. A menudo, los niños infectados son asintomáticos al nacer y algunos nunca desarrollan síntomas, mientras que otros manifiestan síntomas, principalmente neurológicos y oculares. Las manifestaciones neurológicas incluyen hidrocefalia, microcefalia, epilepsia, retinocoroiditis, convulsiones, calcificaciones intracerebrales y trastornos del LCR que suelen provocar la muerte del bebé antes de los dos años. Los casos tardíos incluyen retraso mental, epilepsia, trastornos del aprendizaje y otros.

- *Toxoplasmosis ocular*: La retinocoroiditis es la manifestación clínica más común de la toxoplasmosis congénita, que puede ser asintomática al nacer y presentarse en la infancia, la adolescencia o incluso en adultos jóvenes (González V. et al., 2022). La presentación más común ocurre entre los 4 y 10 años, con una característica lesión focal unilateral, no dolorosa y con un centro necrótico cerca de la mácula (Khapchenkova et al., 2022). Esta lesión suele ser asintomática en sus primeras etapas probablemente debido a su localización entre los vasos sanguíneos más gruesos. La visión se ve afectada dependiendo de la ubicación de la lesión, ya que muchas lesiones periféricas son asintomáticas.

En las primeras etapas hay disminución de la agudeza visual, visión borrosa y ceguera casi unilateral. En los casos más benignos, la función se recupera casi por completo, pero las recurrencias son comunes y la lesión se vuelve más extensa (Kaftandjiev & Harizanov, 2021). Cuando la mácula se ve afectada, las consecuencias son permanentes. Otras complicaciones incluyen edema de retina, atrofia del nervio óptico, inflamación iridociliar y coroiditis panocular. La afectación ocular también puede ser una complicación de la toxoplasmosis adquirida, aunque es muy rara.

Durante el examen oftálmico la lesión aguda aparece de color blanco amarillento, algodonosa, con márgenes mal definidos y una zona de hiperemia. Las lesiones cicatriciales más antiguas son grisáceas con bordes bien definidos y manchas de pigmento coroidal. Es importante observar lesiones de diferentes edades alrededor de una lesión antigua, lo que indica reactivaciones localizadas frecuentes (Kamal Gerges, 2021). Los pacientes con enfermedad ocular tienen títulos de anticuerpos bajos que no se elevan con reactivaciones locales, por

lo que es crucial enfatizar que el diagnóstico clínico es esencial para iniciar un tratamiento rápido ante la presencia de cualquier título de anticuerpos, para evitar la pérdida de la función ocular. Los cuadros clínicos más comunes son encefalitis o meningoencefalitis, miocarditis y neumonía, con un curso fulminante y muchas veces desenlace fatal (Kalogeropoulos et al., 2022).

- *Toxoplasmosis en el huésped inmunocomprometido:* Los pacientes que se han sometido a trasplantes de riñón o están recibiendo quimioterapia con corticosteroides o tienen afecciones como linfomas, leucemias y otros cánceres, personas con SIDA, diabetes y tuberculosis tienen más probabilidades de desarrollar y ser invadidos por el parásito *T. gondii*, lo que lleva a una presentación clínica generalizada y a menudo fatal (Layton et al., 2023).

La complicación más común son síntomas neurológicos siempre llamativos, con alteraciones motoras y/o sensitivas, convulsiones, coma, manifestaciones focales, meningitis, trastornos del habla y parálisis diversas. Las imágenes en CT (Tomografía Computarizada) y MRI (Resonancia Magnética) varían y pueden imitar linfomas, tumores, infiltrados o hemorragias.

4.2.2.7. *Patogenia*

Los síntomas iniciales y la parasitemia por diseminación linfoide primaria ocurren de 10 a 14 días después de la infección, lo que permite identificar el parásito en la placenta. *T. gondii* puede localizarse en cualquier órgano e invadir cualquier célula del cuerpo, excepto los glóbulos rojos. Los quistes suelen causar necrosis focal con reacciones inflamatorias intensas. Los anticuerpos se hacen presentes entre los 7 a 14 días, eliminando los trofozoitos extracelulares y poniendo fin a la parasitemia (Vismarra et al., 2022). La respuesta inmune también se activa con la fagocitosis y destrucción llevada a cabo por monocitos y macrófagos (Oliveira et al., 2023). En casos de defectos inmunológicos, el proceso es progresivo y puede ser fatal, causando extensas lesiones necróticas en el cerebro, los pulmones, el corazón, el músculo esquelético y el hígado.

Tras el examen histopatológico de los ganglios linfáticos agrandados, se muestra hiperplasia inmune con arquitectura bien conservada, marcada reacción linfoide y reticular, infiltración histiocítica de los centros germinales, ausencia de necrosis y células gigantes. Es muy difícil observar Toxoplasmas. Los quistes tisulares, que no provocan reacciones inflamatorias, se encuentran en los tejidos como elementos redondos que miden entre 10 y 100 um de diámetro y con centenares de bradizoitos (Ahn et al., 2019; Zhu et al., 2022). Su ruptura origina parasitemia, siempre fugaz pues rápidamente es controlada. Su localización en la retina es importante pues son la causa de la recrudescencia

local en los niños y adolescentes con coriorretinitis que se hace progresiva con múltiples focos de necrosis (Kaftandjiev & Harizanov, 2021; Kalogeropoulos et al., 2022).

A nivel de la placenta se forman focos de necrosis que destruyen microscópicamente áreas más grandes del órgano. El paso del *Toxoplasma* a la circulación fetal se impide por la integridad de la capa de células de Langhans y las defensas inmunitarias maternas (Dubey et al., 2021; González V. et al., 2022). En la mayoría de los casos, estas barreras previenen la infección del niño y las lesiones placentarias sanan. Por lo tanto, la infección materna no necesariamente conduce a una infección fetal antes de la cuarta o quinta semana, que sería el momento más temprano en que el feto podría ser invadido. Las lesiones en niños infectados con toxoplasmosis congénita varían en la extensión del tejido u órgano afectado, con daño al sistema nervioso central en casi todos los casos (Lashch et al., 2023). Hay zonas de necrosis y reacción inflamatoria que curan dejando amplias secuelas. En los órganos fuera del SNC la cicatrización y fibrosis pueden no producir manifestaciones funcionales por la capacidad de regeneración, no así en el SNC, donde la inhabilidad del tejido nervioso de regenerarse y la nobleza de su función, hace que la fibrosis tenga importancia fundamental.

4.2.3. Diagnóstico

El aislamiento de *T. gondii* a partir de tejidos o fluidos corporales es extremadamente difícil, aún en la fase aguda durante la parasitemia (Zhu et al., 2023). A partir de la placenta pueden obtenerse algunos aislamientos. El parásito puede ser aislado sólo por inoculación en animales susceptibles, en este caso el más útil es el ratón blanco de laboratorio. El material para estudiar se inocula en la cavidad peritoneal del animal y *T. gondii* produce una infección fatal en el mismo, con gran cantidad de parásitos en el líquido peritoneal. Es poco práctico ensayar el aislamiento de *T. gondii* con fines diagnósticos, excepto en estudios de investigación. La técnica de detección de ADN (PCR) permite detectarlo en los tejidos o fluidos corporales. Es útil para confirmar el diagnóstico en inmunodeprimidos cuya respuesta serológica puede ser indeterminada.

- *Diagnóstico serológico:* Las pruebas serológicas son de gran importancia en el diagnóstico de la toxoplasmosis ya que detectan anticuerpos antitoxoplasma. La alta sensibilidad y especificidad de las técnicas actuales aseguran que un resultado negativo excluye el diagnóstico de toxoplasmosis (Hammadi et al., 2023). Los anticuerpos

aparecen entre 7 y 14 días después de la infección y alcanzan su respuesta máxima entre 10 y 14 semanas. Permanecen en una “meseta” y luego disminuyen lentamente hasta permanecer presentes en títulos bajos durante toda la vida (cicatriz serológica). Los primeros anticuerpos son de tipo IgM, que desaparecen en un plazo máximo de tres meses. Por tanto, los anticuerpos IgM indican una infección reciente, mientras que los anticuerpos IgG indican una infección posterior.

Los anticuerpos IgM no atraviesan la barrera placentaria y su presencia en el niño es un signo de producción propia, mientras que los anticuerpos IgG pueden deberse al paso de los anticuerpos de la madre. Es recomendable basar el diagnóstico de toxoplasmosis en una o dos técnicas serológicas, familiarizarse con ellas para interpretar bien los resultados y evitar confusiones. Cabe señalar que es frecuente la mala interpretación de los resultados serológicos, lo que ha llevado a conductas terapéuticas inadecuadas, como abortos innecesarios, tratamientos sin motivo y, lo más importante, embarazos bajo gran tensión materna, a la espera de si el niño tendrá un supuesto retraso mental, con alteraciones neurológicas graves, simplemente porque la madre tiene una serología positiva.

- *Reacción de Sabin – Feldman (Dye Test)*: Sabin y Feldman es el test estándar, aunque difícil de practicar en cualquier laboratorio, pues hay que trabajar con toxoplasma vivo. Esta prueba mide el total de anticuerpos sin separar si son tipo IgG o IgM.
- *Reacción de hemaglutinación indirecta (HAI)*: Muy utilizada por la facilidad de ejecución en cualquier laboratorio y dar resultados comparables con la de Sabin y Feldman. No es confiable para diagnóstico de infección temprana o la infección congénita pues no separa los Ac IgM. Es necesario repetir la prueba con 2 mercaptoetanol para establecer la presencia de IgM. Este test está disponible en kits completos con el antígeno de Toxoplasma adsorbido en hematies.
- *Reacción de inmunofluorescencia indirecta (IFI)*: Los toxoplasmas están adheridos a portaobjetos, produce resultados comparables con SF y HAI, pero las dificultades técnicas impiden su uso en comparación con HAI. Una utilización muy importante es la detección de Ac IgM, especialmente en el diagnóstico de toxoplasmosis congénita.
- *Reacción inmunoenzimática (ELISA)*: Muy sensible y específica, puede también identificar los anticuerpos IgM. Los resultados son comparables con IFI y HAI. Su uso actual está muy difundido por la facilidad de ejecución técnica.

- **Intradermorreacción (IDR):** Se la utilizó para encuestas epidemiológicas más no para diagnóstico. La lectura es de hipersensibilidad retardada a las 48 horas. Actualmente en desuso.

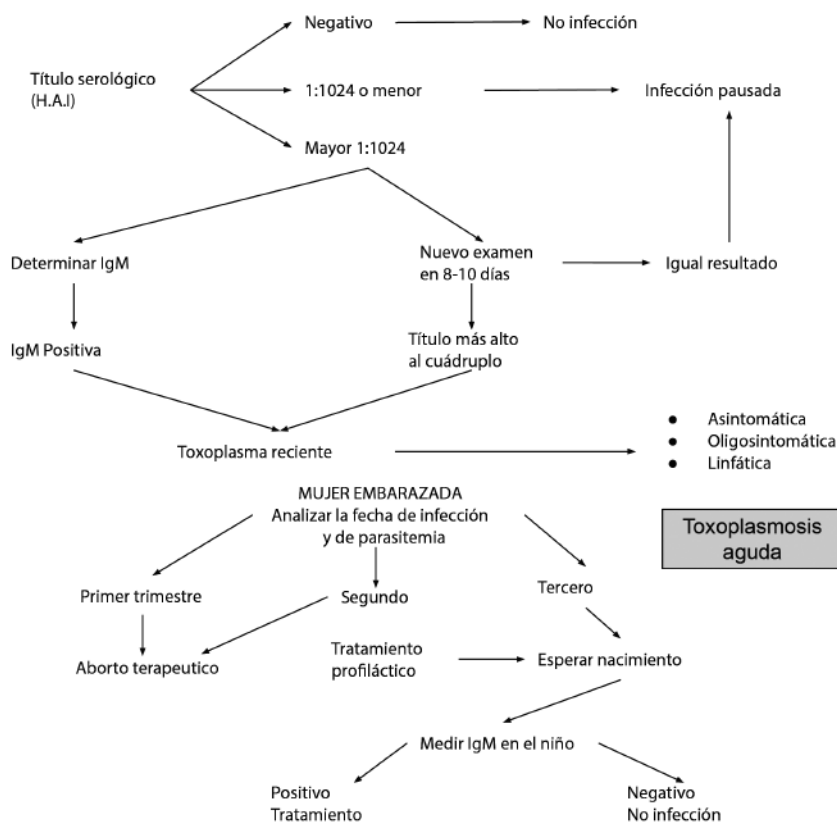


Figura 4.2.2. Conducta general para el diagnóstico de la Toxoplasmosis - Guía de diagnóstico para embarazadas inmunocompetentes. Extraído de Medicina Tropical 4^{ta} ed. (Fernández-Ronquillo, 2014).

4.2.3.1. Interpretación de resultados

- **Fase aguda:** Títulos altos, (HAI mayor a 1:2048, o Elisa más de 1.1) indica toxoplasmosis recientemente adquirida, que se confirma con la titulación de Ac IgM. Otra forma de confirmación es la realización de una segunda prueba serológica a las dos semanas (10 a 14 días) de

intervalo: una elevación al cuádruple del título de anticuerpos indica proceso agudo en actividad.

- *Fase crónica*: infección pasada, los títulos son bajos y al realizar un segundo examen el título se mantiene igual. En ausencia de algún signo clínico de actividad (febrícula, malestar, decaimiento, poliadenopatía) generalmente la interpretación clínica como cicatriz serológica es suficiente y no es necesario repetir la prueba.
- *Toxoplasmosis congénita*: El niño debe tener un título de anticuerpos igual o mayor que el de la madre, con un alto tenor de anticuerpos IgM. En las muestras seriadas, si los anticuerpos son maternos irán descendiendo paulatinamente y casi desaparecen en 3 meses y definitivamente a los 9 meses; en cambio se mantienen igual o aumentan en caso de ser producción propia del niño.
- *Toxoplasmosis ocular*: En presencia de retinocoroiditis, compatible con lesiones producidas por *T. gondii*, cualquier título es significativo para iniciar tratamiento. Los títulos son generalmente bajos, como en toxoplasmosis crónica y no cambian aun cuando el proceso ocular presenta actividad.

4.2.3.2. Tratamiento

- *Toxoplasmosis adquirida*: Generalmente no es necesario tratamiento específico ni aun cuando hay marcada poliadenopatía. La evolución de la enfermedad es benigna y autolimitante y las cadenas ganglionares pueden tardar meses en desaparecer. En caso necesario se puede administrar tratamiento sintomático. En los casos con sintomatología más seria, o algún compromiso inmunológico, la base del tratamiento específico es la combinación de sulfas con pirimetamina (Sulfadiazina, Sulfamerazina, Sulfapirazina, Sulfametoxazole). Las sulfas se dosifican de acuerdo con cada una de ellas y la pirimetamina a 1 mg/kg de peso, por 3 días, y luego la mitad de la dosis, por el tiempo necesario. Estas drogas eliminan los taquizoitos, pero los quistes tisulares permanecen indemnes y por eso es importante continuar hasta que se desarrolle la respuesta inmunitaria. También se utilizan antibióticos macrólidos (azitromicina, claritromicina y espiromicina) así como la clindamicina. Es imprescindible la administración de ácido fólico, presente en cantidades adecuadas en los extractos de levadura (levadura de cerveza), pues se produce deficiencia de este, que conduce a problemas de trombocitopenia y leucopenia.

- *Toxoplasmosis ocular*: Es necesario hacer tratamiento específico en presencia de lesiones oculares atribuibles a *T. gondii*, siguiendo las pautas antes mencionadas y agregando corticosteroides, a la dosis de prednisona 1 mg./Kg de peso o dosis equivalentes de otros esteroides. Esto evita los efectos inflamatorios de la reacción de hipersensibilidad y disminuye el área de cicatrización. Los corticosteroides nunca deben usarse solos sino en combinación con sulfas y pirimetamina.
- *Toxoplasmosis en la mujer embarazada*: Desde el punto de vista de infección materna y tratamiento a la madre, las consideraciones son iguales que una toxoplasmosis adquirida. Para el feto recordemos que la infección del primer trimestre puede producir lesiones muy graves en el 17% de los casos, pero el 83% no será infectado, de tal manera que la situación debe ser bien evaluada y el aborto terapéutico podría indicarse. A partir del segundo trimestre, y más aún en el tercer trimestre, donde el riesgo de transmisión es alto (65%), aunque las lesiones son menos graves, está indicado el tratamiento con sulfa y piremetamina, siempre con ácido fólico, de 3 a 10 mg. por día o levadura fresca de 5 a 10 gr. diarios. La evaluación inmediata del recién nacido es fundamental.
- *Toxoplasmosis congénita*: El tratamiento con sulfadiazina debe iniciarse inmediatamente, aún sin la confirmación diagnóstica de la serología y añadir la pirimetamina cuando el diagnóstico se confirma, administrando las dos drogas por 4 a 8 semanas. El tratamiento se prolonga según la actividad de la enfermedad durante 3 a 6 meses, teniendo presente que las secuelas neurológicas no son indicio de proceso activo.

4.2.3.3. Pronóstico

La infección se cura espontáneamente en el individuo inmunocompetente, y el pronóstico es bueno, así como en las eventuales recaídas. Para la toxoplasmosis congénita su pronóstico es reservado, pues mucho depende del control de la infección y de las secuelas neurológicas que darán lugar a niños con retardo mental de diverso grado, ceguera, convulsiones, etc.

4.2.3.4. Prevención

La prevención de la toxoplasmosis tiene como objetivo evitar el contagio en las mujeres embarazadas, siendo recomendable que los niños y adolescentes se infectan antes de la edad gestacional como método de protección. Se recomienda a las mujeres embarazadas o que puedan quedar embarazadas repetir el mensaje: “Evita contraer toxoplasmosis, cocina bien la carne y lávate las manos frecuentemente, evita el contacto con gatos y tierra”. Si bien la serología sistemática durante el embarazo es una medida buena pero costosa,

serviría para detectar mujeres seronegativas que corren riesgo de contraer la infección y aconsejarles las precauciones anteriores. Otras medidas de control a nivel de la transmisión fecal-oral en gatos y teóricamente posibles en la carne de animales, en la realidad no son prácticas. La búsqueda de una vacuna tiene como objetivo proteger a grupos de especial riesgo como pacientes que se someten a trasplantes de órganos y otros con algún compromiso inmunológico.

4.2.4. Toxoplasmosis en Ecuador

En Ecuador son escasos los estudios relacionados con prevalencia zoonótica de *T. gondii*, y es aún más preocupante el conocer que el consumo de leche, queso fresco crudo o carne infectada es de alto consumo en el país, siendo esto factores de riesgo que facilitan la transmisión zoonótica. Los datos de prevalencia de la enfermedad son por la ingesta de carne de cordero o el contacto con mascotas como gatos y perros infectados con *T. gondii* es aún más escasa en el país, preocupa más el hecho de que son un factor de riesgo de infección particularmente en mujeres embarazadas. Se necesitan más estudios para dilucidar los niveles de infección por *T. gondii* en la carne y productos derivados de especies de artiodáctilos silvestres en Ecuador. Un reciente estudio publicado por Celi et al., en 2022, el cual tuvo como objetivo determinar la prevalencia de ciertos parásitos en una población de cabras en el sur de Ecuador usando test serológicos y parasitológicos lograron determinar que *T. gondii* se ha relacionado con problemas reproductivos en las cabras, con una prevalencia de más del 50% en algunas granjas, lo que indica un posible riesgo zoonótico y un impacto económico en la productividad del ganado.

Una cantidad cada vez mayor de investigaciones epidemiológicas indica un posible vínculo entre el parásito y varios cambios de comportamiento duraderos en los huéspedes, como los humanos. En los roedores hospedadores, el *T. gondii* puede inducir diferentes cambios de comportamiento, como cambios en los niveles de actividad, una reducción del miedo a las cosas nuevas y una mayor atracción por la orina del gato, lo que, en última instancia, contribuye a que se transmita al huésped final ((Webster et al., 2013)). La infección latente por este parásito también ha estado relacionada con desórdenes neuropsiquiátricos, por ejemplo, la esquizofrenia (Flegr, 2013).

Curiosamente, un estudio realizado en el Instituto de Neurociencias de Guayaquil, Ecuador que buscaba encontrar la relación entre la infección por *T. gondii* y los problemas de salud mental en personas con esquizofrenia, centrándose en cómo la infección podría reducir la depresión. Los hallazgos sugieren que la seropositividad de *T. gondii* tiene efectos específicos en

las funciones mentales de los pacientes esquizofrénicos. Sin embargo, es importante continuar con más investigaciones para entender los mecanismos subyacentes a la infección por este parásito y su implicación en la salud mental.

Informes recientes sobre la toxoplasmosis congénita (TC) en Ecuador indican una prevalencia variable entre la región de la sierra y la costa ecuatoriana. Las tasas oscilan entre el 40 y el 50% en Riobamba y el 40% en Quito. En la zona costera, la prevalencia es mayor, con un 74% en general y un 80,1% en Guayaquil. El riesgo de infección en Guayaquil es de 2,4 por cada diez mil, lo que lleva a una expectativa anual de 147 niños afectados, el 65% de los cuales no presentan síntomas. El impacto en el desarrollo infantil se manifiesta de manera diversa e incluye trastornos neurológicos, deterioro cognitivo, discapacidad visual, dificultades de aprendizaje, entre otras complicaciones.

El momento en que se produce el pico de seroconversión durante la gestación sigue sin conocerse, lo que pone de manifiesto la importancia de este conocimiento, ya que la gravedad de las manifestaciones disminuye con las infecciones intrauterinas en estadio avanzado. En consecuencia, es imprescindible investigar la correlación entre la susceptibilidad y los intervalos de edad gestacional entre las mujeres embarazadas ya que el control y seguimiento de la enfermedad pueden ser mal manejados. Cabe destacar que los datos actuales sobre la prevalencia en todo el país carecen de conclusiones definitivas y las repercusiones del parásito en el desarrollo pediátrico no están completamente aclaradas. Además, la comprensión general de la toxoplasmosis congénita en Ecuador sigue siendo rudimentaria (Velásquez Serra et al., 2020).

Bibliografía

- Afrianti, D., Swastya Putri, A. P., & Wahyudi, W. (2023). Kejadian Toksoplasmosis pada Wanita Hamil Pemelihara Kucing dan Wanita Hamil Bukan Pemelihara Kucing di Puskesmas Tlogosari Wetan Kota Semarang. *Jaringan Laboratorium Medis*, 5(1), 49–52. <https://doi.org/10.31983/jlm.v5i1.9396>
- Ahaduzzaman, M., & Hasan, T. (2022). Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* infection in sheep and goats from different geographical regions of the world: Systematic review and meta-analysis. *Transboundary and Emerging Diseases*, 69(6), 3790–3822. <https://doi.org/10.1111/tbed.14753>
- Ahn, K.-S., Ahn, A.-J., Park, S., Sohn, W.-M., Shim, J., & Shin, S.-S. (2019). Excretion of *Toxoplasma gondii* oocysts from Feral Cats in Korea. *The Korean Journal of Parasitology*, 57(6), 665–670. <https://doi.org/10.3347/kjp.2019.57.6.665>
- Ariel, I., & Singer, D. B. (2014). Placental Pathologies – Intrauterine Infections. En *Pathobiology of Human Disease* (pp. 2360–2376). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386456-7.05007-3>
- Bauman, N., Ilić, A., Lijeskić, O., Uzelac, A., Klun, I., Srbljanović, J., Ćirković, V., Bobić, B., Štajner, T., & Djurković-Djaković, O. (2020). *Computational image analysis reveals the structural complexity of Toxoplasma gondii tissue cysts*. <https://doi.org/10.1101/2020.05.21.108118>
- Beck, B., Berberich, M., & Dauschies, A. (2022). Update on toxoplasmosis in poultry farming. *Schweiz Arch Tierheilkd*, 164(1), 25–34. <https://doi.org/10.17236/sat00334>
- Bokaba, R. P., Dermauw, V., Morar-Leather, D., Dorny, P., & Neves, L. (2022). *Toxoplasma gondii* in African Wildlife: A Systematic Review. *Pathogens*, 11(8), 868. <https://doi.org/10.3390/pathogens11080868>
- Bolais, P. F., Galal, L., Cronemberger, C., Pereira, F. D. A., Barbosa, A. D. S., Dib, L. V., Amendoeira, M. R. R., Dardé, M.-L., & Mercier, A. (2022). *Toxoplasma gondii* in the faeces of wild felids from the Atlantic Forest, Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 117, e210302. <https://doi.org/10.1590/0074-02760210302>
- Bollani, L., Auriti, C., Achille, C., Garofoli, F., De Rose, D. U., Meroni, V., Salvatori, G., & Tzialla, C. (2022). Congenital Toxoplasmosis: The State of the Art. *Frontiers in Pediatrics*, 10, 894573. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.894573>

- CABI. (2022). *Tissue cysts* (p. 96491) [dataset]. <https://doi.org/10.1079/cabicompendium.96491>
- Cakir-Koc, R., & Özdemir, B. (2018). A Global Problem of Toxoplasmosis. En *The Microbiology of Central Nervous System Infections* (pp. 305–317). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813806-9.00015-9>
- Carne, B., Bissuel, F., Ajzenberg, D., Bouyne, R., Aznar, C., Demar, M., Bichat, S., Louvel, D., Bourbigot, A. M., Peneau, C., Neron, P., & Dardé, M. L. (2002). Severe Acquired Toxoplasmosis in Immunocompetent Adult Patients in French Guiana. *Journal of Clinical Microbiology*, 40(11), 4037–4044. <https://doi.org/10.1128/JCM.40.11.4037-4044.2002>
- Celi, K., Guzmán, L., & Rey-Valeirón, C. (2022). Apicomplexans in Goat: Prevalence of *Neospora caninum*, *Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium* spp., *Eimeria* spp. and Risk Factors in Farms from Ecuador. *Animals*, 12(17), 2224. <https://doi.org/10.3390/ani12172224>
- Criollo Rodríguez, A. J. (2023). Seroprevalencia y factores de riesgo de la infección por *Toxoplasma gondii* en mujeres embarazadas. *Boletín de Malariología y Salud Ambiental*, 121–127. <https://doi.org/10.52808/bmsa.8e7.631.016>
- Daher, D., Shaghilil, A., Sobh, E., Hamie, M., Hassan, M. E., Moumneh, M. B., Itani, S., El Hajj, R., Tawk, L., El Sabban, M., & El Hajj, H. (2021). Comprehensive Overview of *Toxoplasma gondii*-Induced and Associated Diseases. *Pathogens*, 10(11), 1351. <https://doi.org/10.3390/pathogens10111351>
- Dámek, F., Swart, A., Waap, H., Jokelainen, P., Le Roux, D., Deksne, G., Deng, H., Schares, G., Lundén, A., Álvarez-García, G., Betson, M., Davidson, R. K., Györke, A., Antolová, D., Hurníková, Z., Wisselink, H. J., Sroka, J., Van Der Giessen, J. W. B., Blaga, R., & Opsteegh, M. (2023). Systematic Review and Modelling of Age-Dependent Prevalence of *Toxoplasma gondii* in Livestock, Wildlife and Felids in Europe. *Pathogens*, 12(1), 97. <https://doi.org/10.3390/pathogens12010097>
- Dao, V. T.-V., Anagnostou, A., Schlösser, R., Rochwalsky, U., Groß, U., Hoehl, S., Kempf, V. A. J., & Besier, S. (2023). First description of congenital toxoplasmosis after maternal coinfection with *Toxoplasma gondii* and severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: A case report. *Journal of Medical Case Reports*, 17(1), 121. <https://doi.org/10.1186/s13256-023-03855-8>

- Delgado, I. L. S., Zúquete, S., Santos, D., Basto, A. P., Leitão, A., & Nolasco, S. (2022). The Apicomplexan Parasite *Toxoplasma gondii*. *Encyclopedia*, 2(1), 189–211. <https://doi.org/10.3390/encyclopedia2010012>
- Dubey, J. P., Murata, F. H. A., Cerqueira-Cézar, C. K., Kwok, O. C. H., & Villena, I. (2021). Congenital toxoplasmosis in humans: An update of worldwide rate of congenital infections. *Parasitology*, 148(12), 1406–1416. <https://doi.org/10.1017/S0031182021001013>
- Feely, D. E., Erlandsen, S. L., & Chase, D. G. (1984). Structure of the Trophozoite and Cyst. En S. L. Erlandsen & E. A. Meyer (Eds.), *Giardia and Giardiasis* (pp. 3–31). Springer US. https://doi.org/10.1007/978-1-4899-0594-9_1
- Fernández-Ronquillo, T. E. (2014). *Medicina Tropical*. <https://isbn.cloud/9789978590843/medina-tropical/>
- Flegr, J. (2013). How and why *Toxoplasma* makes us crazy. *Trends in Parasitology*, 29(4), 156–163. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2013.01.007>
- González V., L., Cardozo S., O., Samudio A., M., & Mesquita R., M. (2022). Toxoplasmosis ocular en lactantes de 0 a 12 meses de edad con toxoplasmosis congénita. *Revista Chilena de Infectología*, 39(3), 265–272. <https://doi.org/10.4067/s0716-10182022000200265>
- Hajimohammadi, B., Ahmadian, S., Firoozi, Z., Askari, M., Mohammadi, M., Eslami, G., Askari, V., Loni, E., Barzegar-Bafrouei, R., & Boozhmehrani, M. J. (2022). A Meta-Analysis of the Prevalence of Toxoplasmosis in Livestock and Poultry Worldwide. *EcoHealth*, 19(1), 55–74. <https://doi.org/10.1007/s10393-022-01575-x>
- Hammadi, S., Khaleel AlAnbari, A., & AlAlosi, B. (2023). Toxoplasma Lymphadenopathy: A Comparative Diagnostic Assessment of Clinical Serological and Histopathological Findings. *Iranian Journal of Otorhinolaryngology*, 35(3). <https://doi.org/10.22038/ijorl.2023.64479.3205>
- Heerema-McKenney, A. (2018). Defense and infection of the human placenta. *APMIS*, 126(7), 570–588. <https://doi.org/10.1111/apm.12847>
- Hoo, R., Ruiz-Morales, E. R., Kelava, I., Sancho-Serra, C., Mazzeo, C. I., Chelaghma, S., Tuck, E., Predeus, A. V., Fernandez-Antoran, D., Waller, R. F., Lee, M., & Vento-Tormo, R. (2023). *Early infection response of the first trimester human placenta at single-cell scale*. <https://doi.org/10.1101/2023.01.02.522155>

- Imam, N., Ismail, M., & Bocktor, N. (2022). CONGENITAL TOXOPLASMOSIS: AN OVERVIEW ON TRANSMISSION, DIAGNOSIS AND TREATMENT WITH REFERENCE TO EGYPT. *Journal of the Egyptian Society of Parasitology*, 52(2), 193–206. <https://doi.org/10.21608/jesp.2022.257332>
- Kaftandjiev, I., & Harizanov, R. (2021). OCULAR TOXOPLASMOSIS: BRIEF LITERATURE REVIEW. *PROBLEMS of Infectious and Parasitic Diseases*, 49(1), 41–50. <https://doi.org/10.58395/pipd.v49i1.51>
- Kalogeropoulos, D., Sakkas, H., Mohammed, B., Vartholomatos, G., Malamos, K., Sreekantam, S., Kanavaros, P., & Kalogeropoulos, C. (2022). Ocular toxoplasmosis: A review of the current diagnostic and therapeutic approaches. *International Ophthalmology*, 42(1), 295–321. <https://doi.org/10.1007/s10792-021-01994-9>
- Kamal Gerges, T. (2021). Ocular Toxoplasmosis: An Update on Diagnosis, Multimodal Imaging and Therapy. En A. Rodriguez-Garcia & J. C. Hernandez-Camarena (Eds.), *Infectious Eye Diseases—Recent Advances in Diagnosis and Treatment*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.96752>
- Khan, S., Rafiq, K., Khabir, M. N., Khan, M. B., Khan, S. N., Khattak, A., & Attaullah, S. (2023). Toxoplasma gondii in lactating animals: Potential risk to milk consuming population in Khyber Pakhtunkhwa. *Brazilian Journal of Biology*, 83, e267369. <https://doi.org/10.1590/1519-6984.267369>
- Khapchenkova, D. S., Husiev, V. M., Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine, & Dubyna, S. O. (2022). Toxoplasmic chorioretinitis in the adolescent: Description of the own clinical case. *Modern pediatrics. Ukraine*, 5(125), 117–122. <https://doi.org/10.15574/SP.2022.125.117>
- Lashch, N. Y., Erina, O. V., Nikonova, A. A., & Nikonov, A. A. (2023). Toxoplasmosis in the practice of a neurologist. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii Im. S.S. Korsakova*, 123(3), 110. <https://doi.org/10.17116/jnevro2023123031110>
- Layton, J., Theiopoulou, D.-C., Rutenberg, D., Elshereye, A., Zhang, Y., Sinnott, J., Kim, K., Montoya, J. G., & Contopoulos-Ioannidis, D. G. (2023). Clinical Spectrum, Radiological Findings, and Outcomes of Severe Toxoplasmosis in Immunocompetent Hosts: A Systematic Review. *Pathogens*, 12(4), 543. <https://doi.org/10.3390/pathogens12040543>

- Mendoza Roldan, J. A., & Otranto, D. (2023). Zoonotic parasites associated with predation by dogs and cats. *Parasites & Vectors*, 16(1), 55. <https://doi.org/10.1186/s13071-023-05670-y>
- Neves, E., Bicudo, L., Curi, A., Carregal, E., Bueno, W., Ferreira, R., Amendoeira, M., Benchimol, E., & Fernandes, O. (2009). Acute acquired toxoplasmosis: Clinical-laboratorial aspects and ophthalmologic evaluation in a cohort of immunocompetent patients. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 104(2), 393–396. <https://doi.org/10.1590/S0074-02762009000200039>
- Oliveira, M. C. D., Coutinho, L. B., Carla Viana Dendasck, Anísio Francisco Soares, Cláudio Alberto Gellis de Mattos Dias, & Josué Ribeiro da Silva Nunes. (2023). *Toxoplasmose: Aspectos biológicos e imunológicos*. <https://doi.org/10.32749/nucleodoconhecimento.com.br/livros/1680>
- Pal, M., & Tolawak, D. (2023). A Comprehensive Review on Major Zoonotic Parasites From Dogs and Cats. *International Journal of Medical Parasitology and Epidemiology Sciences*, 4(1), 3–11. <https://doi.org/10.34172/ijmpes.2023.02>
- Pengsart, W., Tongkrajang, N., Whangviboonkij, N., Sarasombath, P. T., & Kulkeaw, K. (2022). Balamuthia mandrillaris trophozoites ingest human neuronal cells via a trogocytosis-independent mechanism. *Parasites & Vectors*, 15(1), 232. <https://doi.org/10.1186/s13071-022-05306-7>
- Roumégous, C., Abou Hammoud, A., Fuster, D., Dupuy, J.-W., Blancard, C., Salin, B., Robinson, D. R., Renesto, P., Tardieux, I., & Frénal, K. (2022). Identification of new components of the basal pole of Toxoplasma gondii provides novel insights into its molecular organization and functions. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 12, 1010038. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.1010038>
- Salazar Bermúdez, D. S., Bocanegra Valencia, M. F., Nati Castillo, H. A., & Gómez Marín, J. E. (2023). Toxoplasmosis-Associated Lymphadenopathy: Description of a Series of Cases in a Reference Center. *International Journal of Medical Students*, S197. <https://doi.org/10.5195/ijms.2022.1847>
- Singh, N., Naiyer, S., & Bhattacharya, S. (2020). Ultra-structural analysis and morphological changes during the differentiation of trophozoite to cyst in Entamoeba invadens. <https://doi.org/10.1101/2020.06.03.131367>
- Slaoui, A., & Lazhar, H. (2022). Congenital toxoplasmosis: About a serious and preventable case. *Journal of Clinical Images and Medical Case Reports*, 3(8). <https://doi.org/10.52768/2766-7820/2007>

- Thomas, M., Aubert, D., Escotte-Binet, S., Durand, B., Robert, C., Geers, R., Alliot, A., Belbis, G., Villena, I., & Blaga, R. (2022). Anatomical distribution of *Toxoplasma gondii* in naturally and experimentally infected lambs. *Parasite*, 29, 3. <https://doi.org/10.1051/parasite/2022001>
- Velásquez Serra, G. C., Piloso Urgiles, L. I., Guerrero Cabredo, B. P., Chico Caballero, M. J., Zambrano Zambrano, S. L., Yaguar Gutierrez, E. M., & Barrera Reyes, C. G. (2020). Current Situation of Congenital Toxoplasmosis in Ecuador. *Journal of Community Health*, 45(1), 170–175. <https://doi.org/10.1007/s10900-019-00729-3>
- Vismarra, A., Kramer, L., & Genchi, M. (2022). Toxoplasmosis. En *Encyclopedia of Infection and Immunity* (pp. 724–740). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818731-9.00034-3>
- Webster, J. P., Kaushik, M., Bristow, G. C., & McConkey, G. A. (2013). *Toxoplasma gondii* infection, from predation to schizophrenia: Can animal behaviour help us understand human behaviour? *Journal of Experimental Biology*, 216(1), 99–112. <https://doi.org/10.1242/jeb.074716>
- Wingertzahn, C., & Sharma, P. (2022). Toxoplasmosis in Cats and Humans. *Journal of Student Research*, 11(2). <https://doi.org/10.47611/jsrhs.v11i2.2561>
- Zhao, G., Zhang, L., Dai, L., Xu, H., Xu, C., Xiao, T., Li, J., Sun, H., Zhou, B., & Yin, K. (2022). Development of *Toxoplasma gondii* Chinese I genotype Wh6 Strain in Cat Intestinal Epithelial Cells. *The Korean Journal of Parasitology*, 60(4), 241–246. <https://doi.org/10.3347/kjp.2022.60.4.241>
- Zhu, S., Shapiro, K., & VanWormer, E. (2022). Dynamics and epidemiology of *Toxoplasma gondii* oocyst shedding in domestic and wild felids. *Transboundary and Emerging Diseases*, 69(5), 2412–2423. <https://doi.org/10.1111/tbed.14197>
- Zhu, S., VanWormer, E., & Shapiro, K. (2023). More people, more cats, more parasites: Human population density and temperature variation predict prevalence of *Toxoplasma gondii* oocyst shedding in free-ranging domestic and wild felids. *PLOS ONE*, 18(6), e0286808. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0286808>

Conclusiones generales del libro y perspectivas futuras

Este libro proporciona una visión integral de diversos agentes infecciosos de relevancia en Ecuador, abordando aspectos clave como su biología, patogénesis, resistencia antimicrobiana, diagnóstico y epidemiología. A lo largo de los capítulos se analizan los siguientes organismos y sus implicancias sanitarias para Ecuador:

- *Candida* spp., en especial *Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* y la emergente *Candida auris*, se reconocen como causantes predominantes de candidiasis invasora en contextos hospitalarios, con un patrón creciente de resistencia a antifúngicos y alta letalidad.
- *Histoplasma capsulatum* destaca como hongo endémico de riesgo en individuos inmunocomprometidos y con exposición ambiental, con casos de histoplasmosis diseminada reportados incluso en pacientes inmunocompetentes.
- *Escherichia coli*, tanto en sus formas entéricas como extraintestinales, representa un agente clave en enfermedades gastrointestinales, urinarias y sepsis, con alta prevalencia de resistencia antimicrobiana en humanos y animales.
- *Helicobacter pylori* presenta una alta prevalencia y una notable diversidad genética, con cepas portadoras de factores de virulencia como *cagA* y *vacA*, asociadas a gastritis, úlceras y cáncer gástrico. La resistencia a antibióticos compromete la eficacia de los tratamientos convencionales, lo que demanda estudios locales de susceptibilidad. La falta de vigilancia sistemática limita el control efectivo de la infección. Un enfoque integral es clave para reducir su impacto en la salud pública nacional.
- El complejo *Mycobacterium tuberculosis*, incluyendo cepas multirresistentes y linajes como Beijing, continúa siendo un desafío clínico y epidemiológico en Ecuador. La implementación de la secuenciación genómica ha comenzado a mostrar su utilidad para la vigilancia y control de brotes.
- El Virus del Papiloma Humano (VPH), con predominio de los tipos 16, 58 y 70, muestra alta prevalencia de linajes oncogénicos en mujeres ecuatorianas, especialmente en infecciones múltiples. Esto subraya su papel en la carcinogénesis cervicouterina y la necesidad de programas de prevención genotípicamente adaptados.

- Diversos arbovirus como Dengue virus (DENV), Zika virus (ZIKV), Chikungunya virus (CHIKV) y Virus de la fiebre amarilla (YFV), se encuentran en circulación activa en el país. La compleja interacción entre estos virus, el huésped humano y sus vectores plantea retos para la inmunización, el diagnóstico y el control vectorial.
- *Leishmania* spp., especialmente *L. mexicana*, *L. braziliensis*, *L. infantum*, entre otras, se manifiestan en formas clínicas cutáneas, mucocutáneas y viscerales, con distribución endémica y vinculación a la pobreza y condiciones ecológicas locales.
- *Toxoplasma gondii*, parásito zoonótico ubicuo, representa un riesgo particular para mujeres embarazadas e inmunosuprimidos, debido a su potencial de infección congénita y persistencia tisular.
- El uso de herramientas moleculares avanzadas como NGS y RT-qPCR para mejorar el diagnóstico de enfermedades infecciosas y emergentes, así como la identificación de factores de resistencia son clave para implementar estrategias de prevención.

A partir de este análisis, se proponen varias líneas prioritarias de investigación y vigilancia:

1. Vigilancia genómica nacional: Es imperativo consolidar plataformas locales de secuenciación y análisis bioinformático que permitan un monitoreo continuo de los agentes infecciosos emergentes, incluyendo resistencia antimicrobiana y variantes virales o micóticas y vectores.
2. Caracterización funcional de genes de virulencia: Deben impulsarse estudios funcionales de genes clave implicados en la evasión inmune, adhesión y resistencia a fármacos, particularmente en patógenos como *Candida*, *M. tuberculosis* y arbovirus.
3. Interacción huésped-patógeno: Se requiere investigación traslacional sobre los mecanismos de inmunoevasión y modulación de la respuesta innata para el desarrollo de terapias antivirales, antifúngicas y vacunas adaptadas a las condiciones locales.
4. Implementación de estrategias de integración entre salud humana, animal y ambiental (Una Salud), considerando la zoonosis como la toxoplasmosis, leishmaniasis y *E. coli*.
5. Desarrollo de diagnósticos y terapias nacionales: La creación de kits de diagnóstico rápido y estrategias terapéuticas adaptadas al contexto ecuatoriano, aprovechando blancos moleculares locales, puede reducir la dependencia de insumos importados y mejorar la respuesta sanitaria.

6. Fortalecimiento del sistema de vigilancia integrada: Se necesita una articulación más estrecha entre el sistema de salud pública, los laboratorios de diagnóstico, las universidades y los organismos de investigación, para asegurar una respuesta efectiva, multidisciplinaria y sostenida frente a enfermedades infecciosas.
7. Inmunizaciones: Implementar de manera integral y coordinada los biológicos necesarios para control y prevención de enfermedades infecciosas como Dengue y Chikungunya principalmente en zonas endémicas y población vulnerable.

El aumento de las enfermedades infecciosas representa una amenaza importante para la salud pública mundial, y Ecuador no es una excepción. La emergencia y reemergencia de patógenos amenaza a las poblaciones en vulnerables, agravado por la escasez de recursos. Factores como la globalización, el cambio climático y la plasticidad genética inherentes a los patógenos puede comprometer los esfuerzos de prevención y control en el país.

Tenemos el placer de presentarles la primera versión de Enfermedades infecciosas emergentes: Ecuador, una obra estructurada en cuatro secciones que abordan la biología, infección y epidemiología de diversos patógenos, así como mecanismos de virulencia y resistencia. Además, se ofrece un panorama actual del estado del arte de las enfermedades infecciosas emergentes de mayor preocupación para el sistema de salud de Ecuador.

Este libro está pensado como un recurso clave para profesionales de la salud, investigadores y estudiantes que buscan información completa y actualizada sobre los patógenos que afectan a nuestra comunidad. Esperamos que esta obra sirva como referencia para el diagnóstico, tratamiento y prevención de enfermedades infecciosas, y refuerce la importancia de la vigilancia e investigación ante futuros desafíos sanitarios.

Esta publicación es el resultado de un esfuerzo colaborativo de profesionales dedicados a la investigación básica y aplicada, que aportan información vital para la salud pública en Ecuador. Agradezco profundamente a cada colaborador por su valiosa contribución y dedicación en la elaboración de una revisión excepcional dentro de sus áreas de especialización.



X uees_ec
f universidadespirit Santo
www.uees.edu.ec
Km. 2,5 La Puntilla,
Samborondón

ceninv@uees.edu.ec

Teléfono: (593-4) 500 0950 Ext: 1319 - 1317