

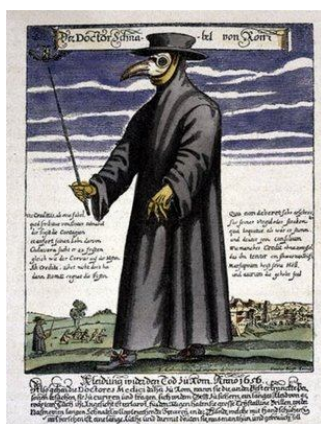


**BOLETIN LABORATORIO Y VIGILANCIA AL DIA**  
**INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE- DEPARTAMENTO DE ASUNTOS CIENTÍFICOS**  
**N° 16 / 19 de Junio 2012**

**1. Introducción:** El objetivo de este Boletín es difundir y comentar alertas sanitarias sobre eventos de salud pública recientes de importancia nacional o internacional, según lo especifica el Reglamento Sanitario Internacional. La información proviene de Organismos Internacionales, Instituciones afines al ISP y revisión bibliográfica respecto de materias de salud con efecto actual o potencial en nuestra población.

**2. Tema: Peste bubónica. Alerta en Perú**

**3. La enfermedad:** La peste bubónica o peste negra, es una zoonosis conocida desde lo más antiguo, que tiene como reservorio a roedores silvestres o urbanos. Su nombre proviene de la palabra latina bubon que significa ingle y se refiere al agrandamiento de



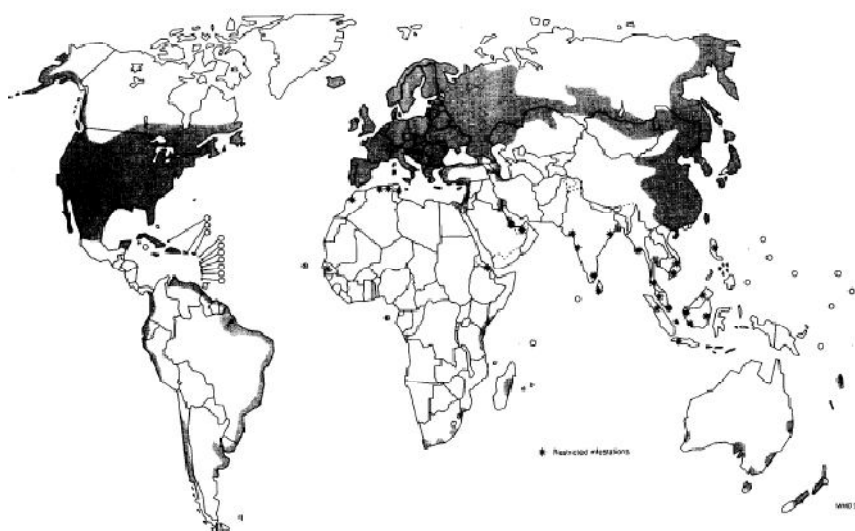
los ganglios linfáticos de la zona. Es una enfermedad conocida por la humanidad como causante de grandes epidemias recurrentes que diezmó a grandes poblaciones, produciendo efectos demográficos, políticos, culturales y religiosos. La primera gran epidemia ocurrió en tiempos del Emperador Justiniano en el siglo VI dC. Duró sesenta años y terminó mezclada con la viruela. Luego se produce la más conocida y famosa: “muerte negra” que de China pasó a Europa con 25 millones de muertes (la cuarta parte de la población total de la época). De ese período queda la imagen característica del año 1720 del médico atendiendo los

enfermos con una curiosa máscara protectora de miasmas o “mal aire” con un “hocico” característico (1,2). Se pensaba en esa época que los mendigos, peregrinos y soldados eran quienes traían la enfermedad, pero muy probablemente eran más peligrosos los comerciantes que llegaban a puerto junto con ratas infectadas desde lugares donde la peste era endémica. La peste humana puede ser muy grave con una tasa de letalidad del 30% a 60% si no se trata (3). Se la considera una enfermedad reemergente. Entendiéndose por tales, aquellas supuestamente controladas, en franco descenso o prácticamente desaparecidas, que vuelven a constituir una amenaza sanitaria y que frecuentemente reaparecen en proporciones epidémicas (4).

**4. Mecanismo de transmisión:** La peste bubónica es transmitida por la picadura de pulgas portadoras que adquieren la bacteria al alimentarse con sangre de roedores infectados con *Yersinia pestis* (5,6). Por ello, las personas o animales que viven o visitan lugares donde recientemente han muerto roedores, corren alto riesgo de contraer la enfermedad a través de la picadura de las pulgas que abandonan las ratas. Los reservorios más comunes son *Rattus norvegicus*, *R. tanezumi*, *R. rattus*, *Mus musculus*, *Mastomys natalensis* y *Tatera brantsi*. La *Rattus rattus* es la más cercana a las poblaciones humanas con quienes mantiene una relación estrecha en todo el mundo: en barcos, campo, casas, tejados. La importancia de una especie de rata en particular en la epidemiología de la enfermedad está dada por su resistencia a la *Yersinia pestis* y su capacidad para transformarse en portador y multiplicador del agente causal. En el grupo ya mencionado, la mortalidad a la infección es baja y la pesquisa serológica tiene una positividad cercana al 100%. En el **Mapa N° 1**, se aprecia la distribución mundial de la especie *Rattus norvegicus*. En los humanos y roedores, así como en otros mamíferos susceptibles, es una infección accidental, que se adquiere generalmente mediante la picadura de insectos infectados y ocasionalmente por contacto directo con animales infectados, mordedura o arañazos de éstos, inhalación de partículas infecciosas (4) y más raramente, por ingestión de materiales infecciosos. Ocasionalmente se trasmite de persona enferma a sana ya sea a través de la pulga en la fase septicémica o por contacto directo (7). Las epidemias ocurren cuando la enfermedad se disemina de los roedores silvestres a los roedores urbanos y es transmitida por la pulga *Xenopsylla cheopis* (pulga de la rata oriental) que afecta tanto a animales como a humanos. El **Mapa N° 2** de la OMS identifica los países que han notificado casos de peste bubónica en el período 2002-2005.

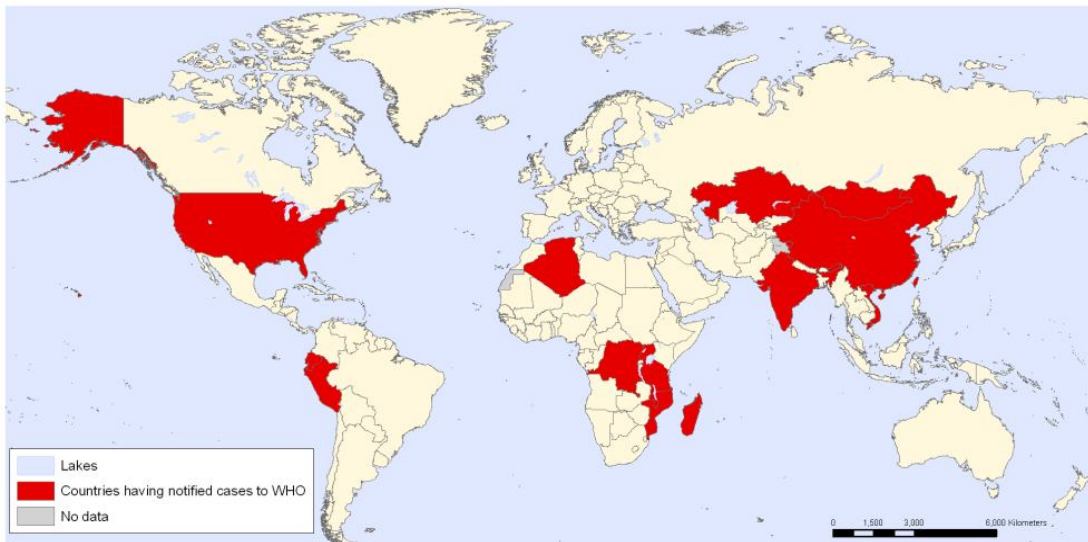


**Mapa N° 1. Distribución mundial de *Rattus norvegicus***



**Fuente: Plague Manual. Epidemiology, Distribution, Surveillance. WHO (14)**

## Mapa N° 2. Países que han notificado casos de peste bubónica a OMS, 2002-2005



Fuente: World Health Organization

### 5. Agente causal: *Yersinia pestis* es un cocobacilo gran negativo, no esporulado, que mide



1.5 a 0.75 micrones y fue descubierta por André Yersin en 1894. A la tinción de Wright, los extremos del bacilo, en forma característica, se tiñen más intensamente, lo que se ha denominado como “tinción bipolar” o “en alfiler de gancho”. Pertenece a la familia de las Enterobacterias, es no fermentador de la lactosa, ureasa e indol negativo. Éste microorganismo puede mantenerse viable durante semanas en aguas, harinas, granos húmedos

y es destruido en pocas horas por la luz solar, altas temperaturas y desecación. Se diferencia de la *Yersinia enterocolítica* porque la *Yersinia pestis* es inmóvil a temperatura ambiente (8). Se ha pesquisado en todos los continentes, a excepción de Australia (8).

### 6. Patogenicidad: La bacteria tiene un constituyente primario, la proteína F1, la cual es indispensable para la virulencia en ratones, primates y humanos (9). Muchos experimentos han demostrado que la inyección subcutánea de *Y pestis* simulando la inoculación por una pulga las hace comportarse en forma atenuadas, en cambio al administrarse por vía endovenosa o pulmonar conservan mucho mayor virulencia. Lo anterior, porque la temperatura alcanzada es mayor, permitiendo a los 37°C la expresión plena de los mecanismos de virulencia. Uno de ellos es un plásmido codificado por un sistema de secreción tipo III. Este sistema produce “injectisome” que transfiere proteínas de la *Yersinia* al exterior (Yops) alcanzando las células vecinas, donde se interrumpen las vías de señalización, previenen rearrreglos del citoesqueleto, suprimen la producción

de citoquinas, promueven la apoptosis y en conjunto debilitan los mecanismos de defensa antibacteriana de los fagocitos. In vivo, los Yops y la proteína LcrV (también codificada por plásmidos), son esenciales para la virulencia (10,11). Ambas proteínas impiden la fagocitosis y se han utilizado para el desarrollo de vacunas para la peste bubónica.

**7. Cuadro clínico:** La enfermedad tiene tres formas clínicas principales: Peste bubónica, que afecta principalmente los ganglios linfáticos, provocando aumento de volumen de éstos, algunos supuran y se fistulizan (bubones). Usualmente se localizan a nivel axilar o cuello. Actualmente es la presentación más frecuente. La letalidad de esta forma es de 30-60%, pero con tratamiento efectivo baja a 2-10% (12). La otra es la forma neumónica que cursa con compromiso respiratorio. Es muy grave y la letalidad de pacientes no tratados es de un



100%, lo que no cambia si el tratamiento es tardío. Los síntomas son de bronconeumonía severa, dolor torácico, disnea, tos y hemoptisis. Cuando la infección alcanza los alvéolos puede existir riesgo de contaminación para los contactos durante las crisis de tos causando brotes epidémicos localizados. Si la enfermedad pulmonar es secundaria a una diseminación hematógena el pronóstico es más favorable, pero si es la forma primaria en un paciente sano es de progresión muy rápida y generalmente fatal (afortunadamente esta forma de presentación es rara). La forma neumónica representa riesgo para todo el entorno, particularmente a los familiares y personal de salud. El riesgo es mayor al existir hacinamiento (requiere cercanía a dos metros del enfermo) (13). Finalmente se observa la forma primariamente septicémica con compromiso sistémico y falla de múltiples órganos. Es una forma severa y representa el 10 a 15% de los casos de la enfermedad. En esta presentación están ausentes los ganglios primarios, afecta a cualquier edad, pero para el adulto mayor representa mayor riesgo. Los síntomas son múltiples: coagulación intravascular diseminada, distress respiratorio, trombosis arteriolar, hemorragias en la piel, infecciones en otros órganos, abscesos hepáticos y del bazo, linfadenopatía generalizada y gangrena (por lo que se le llamó peste negra).



**8. Laboratorio:** Al sospechar peste bubónica deben tomarse muestras de inmediato así como iniciar el tratamiento antimicrobiano. El cultivo se hace en un nivel de bioseguridad tipo II o III. El diagnóstico definitivo se basa en el aislamiento e

identificación del microorganismo desde aspirados de los bubones, sangre o esputos o demostrando seroconversión en sueros pareados obtenidos en la fase precoz y tardía de la enfermedad (14). El diagnóstico de rutina incluye muestras para tinción y cultivo incluyendo: hemocultivo, aspirado de bubas, frotis faríngeo, muestra de expectoración o de lavado traqueal en los casos sospechosos de plaga con faringitis o neumonía. Además de LCR en caso de sospecha de meningitis. Dado que las bubas son a menudo blandas o necróticas, se aspira con jeringa 1 a 2 ml con suero fisiológico. Las muestras se siembran en agar sangre o MacConkey, luego se realiza tinción de Wright, Giemsa o Wayson en busca de la tinción bipolar característica en “alfiler de gancho o imperdible”, la tinción de Gram puede no demostrarla. Puede hacerse test con anticuerpos fluorescentes. Se toma una muestra de suero agudo y convalescente (separados por 4 a 6 semanas para diagnóstico de seroconversión). Puede utilizarse Cary Blair como medio de transporte. Existen disponibles ELISAs para detectar la presencia de anticuerpos IgM e IgG-F1. También puede detectarse de Antígeno F1 por hemaglutinación pasiva que se confirma por inhibición de la hemaglutinación con antígeno F1 (15). Los test de Elisa de captura de antígeno F1 son especialmente útiles en el diagnóstico de laboratorio en fases



tempranas de la enfermedad y para la detección de brotes activos en humanos (16). El diagnóstico se confirma, por lo general, con el cultivo desde líquidos o tejidos, donde se observan colonias solevantadas características luego de 48-72 horas de incubación con un borde irregular con apariencia de “huevo frito” o con un colorido brillante característico denominado “cobre amartillado”. Por métodos moleculares se determina genotipo de *Y pestis*, empleando PCR (Reacción en cadena de la Polimerasa) en tiempo real con sondas específicas para *Yersinia pestis*. El uso de detección de bacteriófagos específicos en *Yersinia pestis* por PCR puede ser útil para estudios forenses y para la caracterización de focos de peste naturales (17).

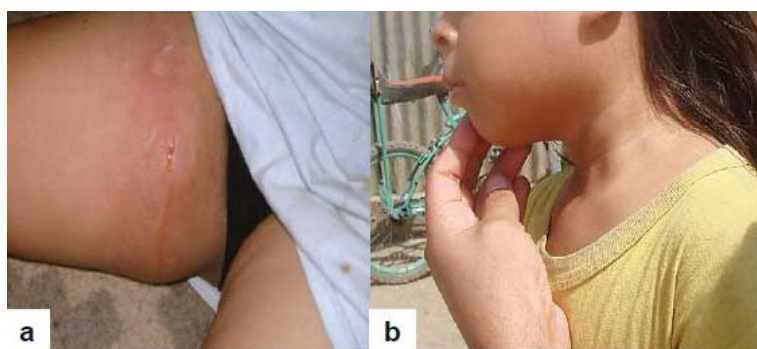
#### 9. La peste bubónica en Chile: La peste bubónica aparece por primera vez en tierra



americana en 1989. La epidemia se inicia en Asunción y Santos extendiéndose a Rosario, Santa Fé, Buenos Aires y Río de Janeiro (18). En 1903 se produce una epidemia en Iquique con 75 casos, posiblemente a través de un barco con ratas, proveniente de San Francisco. De los primeros ocho enfermos, sólo sobrevivió uno. Ese mismo año aparecen casos en Valparaíso. A cargo de estas emergencias estuvieron el Dr. Alejandro del Río, el Dr. Mamerto Cádiz (en la foto) y el Dr. Ricardo Dávila Boza, todos ellos en su momento, Directores del Instituto de Higiene (actual Instituto de Salud Pública de Chile) y Jefes de la Cátedra de

Bacteriología de la U. de Chile. La enfermedad declinó hasta 1916 en que se detectaron casos en Santiago. El último caso en Chile se diagnostica en 1941 por el Dr. Abraham Horwitz (luego Director de OPS) correspondiendo a un caso septicémico (19,20).

**10. Alerta en Perú:** La peste bubónica se presentó por primera vez en el Perú en los últimos días de abril de 1903, en el Callao y en Pisco, con una epizootia previa en las ratas encontrándose muchas de ellas enfermas y muertas en el Molino Santa Rosa del Callao. Ya en aquella época se identificó roedores domésticos del tipo *Rattus rattus* y a su pulga *Xenopsilla cheopis* como reservorios y vectores (21). Enfermaron diez trabajadores de ese establecimiento, de los cuales fallecieron seis. En agosto del 2010 la Organización Panamericana de la Salud informa la notificación del Ministerio de Salud de Perú del primer caso de peste neumónica en una paciente de 29 años residente en el distrito de Chacopate a 32 Km. de la ciudad de Trujillo, provincia de Ascope, Departamento Libertad (22,23). En esta paciente no se habían identificado presencia o antecedentes de bubones. Hasta la semana 30 del 2010, se habían registrado 17 casos, de los cuales 4 correspondían a la forma neumónica, 12 peste bubónica y un fallecido por peste septicémica. Durante la investigación, se aislaron 10 cepas de *Yersinia pestis* a partir de casos humanos, roedores (*Rattus rattus*) y gatos domésticos (22). El último brote anterior en la provincia de Ascope había ocurrido en la localidad de Santa Clara entre agosto y septiembre de 2009. En dicho episodio se registraron 15 casos (9 de ellos confirmados por laboratorio). El 2010 las autoridades locales de salud efectuaron búsqueda activa de casos y contactos secundarios, quimioprofilaxis de los contactos, aplicación de medidas de bioseguridad por parte del personal de salud, fortalecimiento de la red local de laboratorios, implementación de un programa de gestión ambiental, medidas de control de insectos en los hogares situados en las zonas de alto riesgo, reforzamiento de la vigilancia de la enfermedad y del tratamiento de los casos y sensibilización de la población afectada.



**Fotos peste bubónica en Perú: Pachas P, Mendoza L, Rev Per. Med Exp. 2010 (23)**

La región de La Libertad está situada en la zona noroccidental de Perú. Tiene una población estimada de 1.746.913 habitantes. Donaires y Céspedes describen la investigación del brote epidemiológico donde investigaron 55 contactos del caso índice

0 (12 en la vivienda y 43 en el hospital). Así pesquisarón 3 casos secundarios confirmados de peste neumónica (uno en la vivienda y dos en el hospital). El caso índice 0 correspondía a una mujer con la forma de peste neumónica que acude al servicio de urgencia del hospital. De los dos casos confirmados como infecciones intrahospitalarias, ninguno de ellos utilizó equipo de protección personal pese a tener contacto directo con el paciente y ambos provenían de la ciudad de Trujillo (donde no se han detectado casos), uno de ellos es un estudiante de medicina. Así una mujer con dificultad respiratoria grave que llega a consulta de urgencia, pasa a Cuidados Intensivos y finalmente fallece. Sus tres contactos hacen también una forma neumónica grave y uno de ellos, el estudiante de medicina, también fallece. Desafortunadamente, queda claro que la peste bubónica es causa potencial de brotes intrahospitalarios en personal de salud que no cumple los criterios universales de controles de infecciones y bioseguridad (24). Las formas graves de peste neumónica, a pesar de los avances de la tecnología médica y del uso de antibióticos de amplio espectro, mantiene la evolución dramática que la caracteriza desde el siglo VI.

**11. Comentarios del editor:** La disminución de la incidencia de peste bubónica se debería fundamentalmente a la mejoría de las condiciones de vida y de los servicios de salud en la mayoría de los países del mundo, ello ha llevado a que las posibilidades de brotes se hayan reducido en gran medida. Sin embargo, durante este período, las epidemias de plaga en la India se han interrumpido a pesar de sus debilidades en los aspectos planteados. Las razones se desconocen, sin embargo, el uso masivo de insecticidas para el control de malaria en India pueden estar jugando algún rol en esta situación. Sin embargo hay zonas geográficas donde la peste es endémica (ver Mapa N° 2) como en muchos países de África, la antigua Unión Soviética, las Américas y Asia (30). Hoy día la distribución de la peste coincide con la distribución de sus focos naturales (7). El caso reciente de Perú, nos recuerda que no debemos bajar la guardia, por las mismas razones ya planteadas frente a otras enfermedades reemergentes, como el West Nile. Años atrás se utilizaron vacunas contra la peste, pero no se ha demostrado que sean una forma eficaz de prevención. La OMS no recomienda la vacunación como herramienta para obtener protección inmediata ante un brote. Sólo se indica como medida profiláctica para grupos de riesgo, como es el personal de laboratorio en aquellas áreas geográficas de alta exposición al riesgo (7).

## 12. Referencias:

1. Delyumen, J. História do Medo no Ocidente. Sao Paulo: Companhia das Letras; 1989, p.107.
2. Ledermann W. El hombre y sus epidemias a través de la historia. Rev Chil Infect Edición Aniversario 2003; 13-17.
3. Karimi Y, Farhang, Azad A. Sur pulkex irritans, puce humaine dans le foter de la part au lac du Général Motube ( ancient lac Albert): Déduction épidémiologique. Bulletin Organisation mondiale de la Santé. 1974. 50: 564-565.
4. Nota Informativa N° 267. OMS. Febrero de 2005.

5. Raymong G, Steve L. Epidemiologic determinants for modeling pneumonic plague outbreaks. *Emerg Infect Dis*. 2004;10(4):608-14.
6. Dennis DT, Mead PS. Plague. In: Guerrant RL, Walker DH, Weller PF, *Tropical Infectious Diseases: Principles, pathogens and practice*. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2005.p.471.
7. Gage KL, Dennis DT, Orloski KA, Ettestyad P, Brown TL, Reynolds PJ. Cases of cat-associated human plague in the Eastern US, 1977-1998. *Clin Infect Dis* 2000;30(6): 893-900.
8. Rodríguez M. Enfermedades Emergentes y reemergentes: Una amenaza permanente. *RESUMED*. 2001;14(2): 37-40.
9. Welkos SL, Davis KM, Pitt LM, Whorsham PL, Freidlander AM. Studies on the contribution of the F1 capsule –associated plasmids pFra to the virulence of *Yersinia pestis*. *Contrib Microbiol Immunol*. 1995; 13: 299-305.
10. Pan NJ, Brady MJ, Leong JL, Goguen JD. Targeting Type III Secretion in *Yersinia pestis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009 February; 53(2): 385-392.
11. Peña S, Oletta JF, Carvajal A. Noticias epidemiológicas N° 22. Red Sociedades Científicas Médicas de Venezuela. Peste una enfermedad re emergente. 29-8-2010.
12. World Health Organization. *Weekly Epidemiological Record* N° 6, 2010, 85, 40-45.
13. Carmichael, Ann G. Universal and Particular: The language of Plague, 1348-1500. *Med Hist Suppl*. 2008;(27): 17-52.
14. *Plague Manual: Epidemiology, Distribution, Surveillance and Control*. World Health Organization (WHO). *Communicable Disease Surveillance and Report*. 1999.
15. Chu MC: *Laboratory manual of plague diagnostic tests*. Atlanta. Centers for Disease Control and Prevention. 1977. 55:39-42.
16. Butler T, Hudson BW. The serological response to *Yersinia pestis* infection. *Bulletin of the World Health Organization*, 1977, 55:39-42.
17. Sergueev K, Yunxiu He, Borschel R, Mikeljon N, Filippov A. Rapid and sensitive detection of *Yersinia pestis* using amplification of plague diagnostic bacteriophages by Real Time PCR. *PLoS One*; 2010;5(6): e11337.
18. Nascimento D. La llegada de la peste al Estado de Sao Paulo en 1899. *Dinamis* vol 13 no.1. Granada, Barcelona 2011.
19. Laval, E. La peste bubónica en Chile. *Revista Chilena de Infectología*. v.20 suppl.notashist Santiago 2003.
20. Laval E. El Doctor Ricardo Dávila Boza: Pionero de la infectología chilena. *Higienista y salubrista*. *Rev. Chil Infectol* 2008; 25(6): 475-482.
21. *Boletín Semanal*. Instituto Nacional de Salud (INS). Octubre 9, 2009. Perú.
22. *Alerta Epidemiológica: brote de peste en Perú*. Organización Panamericana de la Salud. 2 agosto 2010.
23. Pachas P, Mendoza L, González D, fernández V, Céspedes M. Control de la peste en La Libertad, Perú. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*. Vol 27 no.3 Lima, July/Sept. 2010.
24. Donaires L, Céspedes M, Valencia P, salas J, Luna M, Castañeda M, Peralta P, Cabezas C, Pachas P. Peste neumocócica primaria con transmisión intrahospitalaria en La Libertad. Perú 2010. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2010; 27(3): 326-36.

Directora ISP: Dra. María Teresa Valenzuela Bravo



**Departamento de Asuntos Científicos**