

# Hantavirus y otros virus hemorrágicos

## Hantavirus and other hemorrhagic virus

SALIM MATTAR<sup>1</sup>, HENRY PUERTA<sup>2</sup>, CÉSAR CANTILLO<sup>2</sup>, JOSÉ PEÑA<sup>2</sup>

Forma de citar: Mattar S, Puerta H, Cantillo C, Peña J. Hantavirus y otros virus hemorrágicos. Rev CES Med 2007; 21(Supl 1):21-40

### RESUMEN

**L**as fiebres hemorrágicas virales (FHV) han sido la causa de altas tasas de morbilidad y mortalidad alrededor del mundo. El término fiebre hemorrágica viral (FHV) describe un síndrome caracterizado por la presencia de fiebre y hemorragias, causado por virus pertenecientes a distintas familias (Filoviridae, Arenaviridae, Bunyaviridae y Flaviviridae), y transmitidos al hombre por artrópodos (mosquitos y garrapatas), reservorios vertebrados, e incluso por transmisión directa. Los virus hemorrágicos causan una infección aguda con una sintomatología inespecífica, que se vuelve más característica en las fases tardías de la enfermedad cuando se produce el fallo orgánico que puede conducir a la muerte. Dos grupos importantes de virus de ARN pertenecientes a la familia Arenaviridae y Bunyaviridae (género Hantavirus) son la causa principal de las fiebres hemorrágicas transmitidas por roedores. El género Hantavirus identificado como agente etiológico de la Fiebre Hemorrágica con Síndrome Renal en Asia y Europa, y del Síndrome Cardiopulmonar por Hantavirus en Las Américas, lo constituye un grupo de virus transmitidos por roedores. Los arenavirus son patógenos transmitidos por roedores identificados como una causa importante de fiebres hemorrágicas en África y Sur América, se agrupan en dos grandes complejos: Arenavirus del Viejo Mundo o complejo Linfocoriomeningitis, y Arenavirus del Nuevo Mundo o complejo Tacaribe, que comprende 3 grupos: A, B y C. Actualmente, el dengue causa más enfermedades y muertes que cualquier otro Arbovirus en seres humanos. Cada año, un estimado de 100 millones de casos de fiebre por dengue y algunos cientos de miles de fiebre hemorrágica por dengue ocurren en todo el mundo. Hasta la fecha, cuatro serotipos virales de dengue han sido descritos: el DEN-1, DEN-2, DEN-3 y DEN-4. El virus de

<sup>1</sup> PhD. Instituto de Investigaciones Biológicas del Trópico. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad de Córdoba. Correo electrónico: mattarsalim@hotmail.com

<sup>2</sup> Bacteriólogo. Instituto de Investigaciones Biológicas del Trópico. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad de Córdoba

**Recibido: agosto de 2006. Revisado: septiembre de 2006. Aceptado: octubre de 2006**

la fiebre amarilla es el prototipo de la familia Flaviviridae, y fue la primera fiebre hemorrágica descrita. Es endémica y epidémica en 33 países del África Subsahariana y en áreas selváticas y rurales de América Latina. Los virus del Marburg y Ébola son agentes virales propuestos y aceptados como miembros de la nueva familia Filoviridae. Los filovirus comprenden dos géneros: el Marburgvirus y Ebolavirus. Se desconocen algunos aspectos sobre el origen, patogenia, tratamiento y control de estas enfermedades, especialmente en países en vía de desarrollo, cuyas condiciones socioeconómicas y/o demográficas, podrían condicionar la aparición de futuros brotes. Por ello, el estudio de estas entidades debería ocupar un lugar de mayor prioridad en las agendas nacionales y regionales que protejan la integridad de la salud pública.

## **PALABRAS CLAVE**

Fiebres hemorrágicas

Virus

Serotipos

Patogenia

## **SUMMARY**

Viral Hemorrhagic Fevers (VHF) have caused increasing mortality and morbidity rates worldwide since several years ago. Viral Hemorrhagic Fever are characterized by fever and haemorrhages caused by different family of viruses (Filoviridae, Arenaviridae, Bunyaviridae y Flaviviridae), transmitted by arthropods (mosquitoes and ticks), vertebrate reservoirs, and by direct transmission. VHF cause an acute infection with an inespecific symptoms which could become in life threatening. Mainly, two groups of RNA viruses belonging to Arenaviridae and Bunyaviridae family (Hantavirus genus) cause rodent borne VHF. Hantavirus genus is a rodent borne viruses previously identified as etiologic agent of the Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome (HFRS) in Asia and Europe, and the Hantavirus Cardiopulmonary Syndrome (HCPS) in the Americas. Seemingly, arenaviruses are other rodent borne viruses

identified as an important cause of VHF in Africa and South America. They are constituted by two wide complex: Old World Arenavirus so called Lymphocoriomeningitis Complex, and New World Arenavirus or Tacaribe Complex constituted by three groups: A, B and C. Actually, Dengue cause more diseases and deaths than another arbovirus in human beings. Annually, hundredth of thousand Dengue fever cases and Dengue Hemorrhagic Fever occurred around the world depending on the epidemic activity and geographical distribution of the vector *A. aegypti*. So far, four dengue viral serotypes have been described: DEN-1, DEN-2, DEN-3 and DEN-4. Yellow Fever virus is the prototype of the Flaviviridae family, and first Viral Hemorrhagic disease described. It is endemic and epidemic in 33 countries in the Africa subsaharian and selvatic and rural areas of Latin America. Marburg and Ebola are members of the Filoviridae family. Filoviruses are constituted by two genus: Marburgvirus with the unique specie (Marburgvirus of the Victorian Lake), and Ebola virus genus, made up of four species (Ebola Côte d'Ivo, Sudan, Zaire and Reston). Features about the origin, pathogeny, treatment and control of those diseases are still unknown, especially in developing countries, where internal socioeconomic and demography conditions, may support the emerging of future outbreaks. Studying those emerging and re-emerging diseases should be "priority" into national and international public health programs.

## **KEYWORDS**

Hemorrhagic Fevers

Virus

Serotypes

Pathogeny

## **INTRODUCCIÓN**

Las fiebres hemorrágicas virales (FHV) han sido la causa de altas tasas de morbilidad y mortalidad alrededor del mundo. El término fiebre hemorrágica viral (FHV) describe un síndrome caracterizado por la presencia de fiebre y hemorragias, causado por virus

pertenecientes a distintas familias (*Filoviridae*, *Arenaviridae*, *Bunyaviridae* y *Flaviviridae*), y transmitidos al hombre por artrópodos (mosquitos y garrapatas), reservorios vertebrados, e incluso por transmisión directa (Tabla 1). Los virus hemorrágicos causan una infección aguda con una sintomatología inespecífica, que se vuelve más característica en las fases tardías de la enfermedad cuando se produce el fallo orgánico que puede conducir a la muerte (1).

No existe un tratamiento especial para las FHV. Debido al potencial de transmisión persona a persona que poseen algunos de los virus responsables de este tipo de enfermedades, pueden ocasionar brotes epidémicos o infecciones nosocomiales si no se aplican las medidas de control adecuadas (niveles de bioseguridad BL3 y/o 4); además, su infectividad y estabilidad los colocan en el primer lugar de las amenazas bioterroristas (1,2).

**Tabla No. 1**  
**ETIOLOGÍA DE LAS FIEBRES HEMORRÁGICAS,**  
**DISTRIBUCIÓN MUNDIAL Y FUENTE DE INFECCIÓN HUMANA**

Familia (Genero)	Enfermedad (virus)	Distribución Mundial	Fuente de Infección	
			Primaria	Probable
Arenaviridae  Arenavirus	Fiebre Lassa (Lassa)	Africa	Roedor	Nosocomial
	Coriomeningitis linfocítica	Asia, Europa, America	Roedor	Nosocomial
	Fiebre Hemorrágica Argentina (Junin)	Sur América	Roedor	Nosocomial
	Fiebre Hemorrágica Boliviana (Machupo)	Sur América	Nosocomial	
	Fiebre Hemorrágica Venezolana (Guanarito)	Sur América	Roedor	Nosocomial
	Fiebre Hemorrágica Brasileira (Sabia)	Sur América	Roedor	Nosocomial
Bunyaviridae	Fiebre Hemorrágica con Síndrome Renal (Hantaan y virus relacionados)	Asia, Europa y Norte América	Roedor	Nosocomial, Alimentos?
Hantavirus	Síndrome Cardiopulmonar por Hantavirus (Andes y virus relacionados)	América	Roedor	Nosocomial, Alimentos?
Phlebovirus	Fiebre de Rift Valley	África	Mosquito	Sangre animal
Nairovirus	Fiebre de Crimea - Congo	Europa, Asia y África	Garrapata	Sangre animal, Nosocomial
Flaviviridae	Fiebre Amarilla	África Tropical y Sur América	Mosquito	
Flavivirus	Fiebre dengue y Fiebre Hemorrágica por dengue (DEN 1 a 4 y genotipos relacionados)	Asia, África, Centro y Sur América	Mosquito	
	Fiebre del Bosque Kyasanur	India	Garrapata	Alimentos?
	Fiebre Hemorrágica de Omsk	Unión Soviética	Garrapata	Aguas?
Filoviridae	Fiebre Hemorrágica Marburg	África	Desconocida Monos Verdes?	Nosocomial
Ebolavirus	Fiebre Hemorrágica Ébola (Costa de Marfil, Sudán, Zaire y Reston)	África	Desconocida Monos?	Nosocomial

El aumento de los viajes a países tropicales, y las situaciones de conflicto y desastres naturales, son algunos de los factores que hacen posible la importación de FHV hacia regiones no endémicas (3).

Se desconocen algunos aspectos sobre el origen, patogenia, tratamiento y control de estas enfermedades, especialmente en países en vía de desarrollo, cuyas condiciones socioeconómicas y/o demográficas, podrían condicionar la aparición de futuros brotes.

Por ello, el estudio de estas entidades debería ocupar un lugar de mayor prioridad en las agendas nacionales y regionales que protejan la integridad de la salud pública.

Este documento pretende resumir los aspectos clínicos y ecoepidemiológicos de las FHV desde la perspectiva del huésped, y/o el vector y la enfermedad.

## FIEBRES HEMORRÁGICAS VIRALES TRANSMITIDAS POR ROEDORES

Dos grupos importantes de virus de ARN pertenecientes a la familia *Arenaviridae* y *Bunyaviridae* (género Hantavirus) son la causa principal de las fiebres hemorrágicas transmitidas por roedores (4, 5). Aunque los dos grupos son filogenéticamente distintos, comparten algunas características.

Típicamente, cada uno de los virus por individual es mantenido en la naturaleza por un huésped roedor único, en el cual causa una infección crónica que puede ser completamente asintomática y capaz de persistir toda la vida del animal.

## HANTAVIRUS

El género Hantavirus (familia *Bunyaviridae*) identificado como agente etiológico de la Fiebre Hemorrágica con Síndrome Renal en Asia y Europa, y del Síndro-

me Cardiopulmonar por Hantavirus (SCPH) en Las Américas, lo constituyen un grupo de virus transmitidos por roedores, principalmente pertenecientes a las subfamilias *Murinae* en el viejo mundo, *Sigmodontinae* en el nuevo mundo, y *Arvicolinae* de distribución mundial (6).

Las primeras referencias históricas relacionadas con la Fiebre Hemorrágica con Síndrome Renal, provienen de distintos eventos bélicos que tuvieron lugar en la Europa y el Asia antigua a principios del siglo XIX. Sin embargo, fue durante la guerra de Corea y Estados Unidos en 1951, cuando alrededor de 3 000 casos de la entonces denominada Fiebre Hemorrágica Coreana, fueron diagnosticados entre tropas estadounidenses (7). Años después, en 1976 el agente etiológico y prototipo del género, el denominado virus Hantaan sería identificado a orillas del río Hantag (de allí su nombre, Hantavirus) a partir del roedor *Apodemus agrarius* (7).

En 1993, un brote de una enfermedad respiratoria de origen desconocido, posteriormente denominada Síndrome Cardiopulmonar por Hantavirus (SCPH), ocurrió en los Estados Unidos (8). Hasta la fecha, más de 20 hantavirus han sido caracterizados según los análisis filogenéticos de ARN, y cada uno de sus huéspedes reservorios, han sido identificados (6).

### Distribución y rango de huésped

La distribución de la Fiebre Hemorrágica con Síndrome Renal y del Síndrome Cardiopulmonar por Hantavirus generalmente coincide con la distribución de los huéspedes reservorios. El prototipo de los hantavirus del viejo mundo, el virus Hantaan, circula principalmente en el norte asiático, Balcanes y la Rusia oriental. Por otra parte, la enfermedad humana asociada con el virus Seoul ha sido más comúnmente identificada entre las áreas urbanas de China y Corea; sin embargo, el virus también ha sido asociado a enfermedad en los Estados Unidos y Brasil. Otros hantavirus como el virus Dobrava-Belgrade, de la región de los Balcanes y Thai en la India, y sus roedores reservorios también han sido reconocidos en el viejo continente (6) (Tabla 2).

Por su parte, el SCPH, ha sido notificado a lo largo de todo el continente americano (9).

El Sin Nombre virus, y su hospedero roedor, *Peromyscus maniculatus* (deer mouse), fueron relacionados con el brote de SCPH que ocurrió en la región de Four Corners, en Estados Unidos en 1993 (10). Sur América, es la región del mundo donde han sido descritos el mayor número de hantavirus y sus huéspedes reservorios (9). El primero de ellos, el denominado virus Andes, fue identificado durante un brote de SCPH en la región del Bolsón, noroccidente argentino (11). Actualmente, más de 13 variantes genéticas de este virus, además de otras especies como el virus Laguna Negra, también han sido descritas en esta región (Tabla 2) (9).

## Etiología

Los Hantavirus constituyen un género de la familia *Bunyaviridae* relacionado antigénica y genéticamente. Los viriones poseen una morfología esférica u oval, con una envoltura lipídica y una cápside helicoidal con un tamaño promedio de 90-100 nm.

Contienen un genoma de ARN monocatenario tri-segmentado de sentido negativo, que codifica una ARN polimerasa-dependiente de ARN (segmento L), una proteína de la nucleocápside "N" (segmento M) y dos glicoproteínas de la envoltura "G1 y G2" (segmento S) (12).

## Transmisión

La infección por Hantavirus en el huésped natural es crónica, asintomática, con diseminación del virus en múltiples órganos. La transmisión entre poblaciones de reservorios es horizontal, producto de los encuentros agresivos entre machos adultos (12,13). Su transmisión a seres humanos ocurre principalmente a través de la inhalación de aerosoles contaminados con partículas virales provenientes de las excretas y/o orina de roedores (14). Otras rutas de infección menos frecuentes incluyen el contacto directo (piel lesionada, membranas mucosas) con fluidos de roedores o fomites, ingestión de alimentos contamina-

dos, o mordedura de un roedor infectado, y posiblemente, transmisión persona a persona (12,15).

## Epidemiología

Aunque los estudios sobre las dinámicas de infección por Hantavirus en hospederos reservorios del viejo mundo son escasos, las prevalencias de infecciones por el virus Hantaan en *A agrarius* pueden ser mayores al 13 % en áreas endémicas de Corea. La tasa de mortalidad de la infección por Hantaan puede oscilar entre 10 y 15 % en esas áreas (16).

En Europa, el roedor más importante es *Clethrionomys glareolus* (17). Las epidemias son estacionales y los casos aparecen predominantemente entre adultos mayores en áreas rurales, especialmente campesinos, guardabosques y soldados del campo, con tasas de mortalidad entre 1 al 15 % (12).

En América, desde el brote que afectó más de 100 personas en Estados Unidos (18), numerosos estudios de seroprevalencia y ecología de reservorios, han identificado la circulación del virus en otras áreas de Norteamérica (20). *Rattus norvegicus* infectadas con Seoul en Baltimore, muestran seroprevalencias que oscilan alrededor del 70 %, entre poblaciones adultas, lo que sugiere junto a la presencia de cicatrices y heridas, la transmisión horizontal del virus a través de mordeduras durante encuentros agresivos (21). La infección por Sin Nombre virus entre poblaciones reservorios de *Peromyscus maniculatus* también es más común entre los roedores de mayor edad, y machos, hallando prevalencias que oscilan entre 16 y 30 % (22).

Adicional a los casos notificados en Estados Unidos y Canadá, el Síndrome Cardiopulmonar por Hantavirus también han sido documentados en Argentina, Chile, Bolivia, Paraguay, Panamá, Uruguay y Brasil (9). Así mismo, seroprevalencias de anticuerpos contra Hantavirus en roedores reservorios, han sido evidenciadas en Venezuela, Perú, Costa Rica, México y Colombia (9,22). En este último país, estudios recientes identificaron humanos seropositivos por ELISA IgG, lo cual demuestra que al menos un Hantavirus es endémico en esta región (23).

**Tabla No. 2**  
**DISTRIBUCIÓN DE LOS HANTAVIRUS RECONOCIDOS, SUS RESERVORIOS**  
**Y LAS ENFERMEDADES QUE CAUSAN**

Reservorio principal	Virus	Distribución geográfica	Enfermedad en humanos
<b>Orden Rodentia</b>			
<b>Familia Muridae</b>			
<b>Subfamilia Murinae</b>			
Apodemus agrarius (mantchuricus) (ratón rayado de campo)	Hantaan (HTN)	Asia, Europa Central y del Este	FHSR grave
Apodemus agrarius (agrarius)	Saarema (SAA)	Estonia, Dinamarca	FHSR
Apodemus flavicollis (ratón de campo cuello amarillo)	Dobrava (DOB)	Balcanes, Rusia, Estonia	FHSR grave
Apodemus peninsulae (ratón de campo coreano)	Amur (AMR)	Este de Asia	FHSR
Bandicota indica (rata bandeada)	Thailandia (THAI)	Tailandia	Desconocida
Rattus norvegicus (rata de Noruega)	Seoul (SEO)	Probablemente mundial	FHSR moderada
<b>Subfamilia Arvicolinae</b>			
Clethrionomys glareolus (campañol rojo de la ribera)	Puumala (PUU)	Balcanes, Rusia, Europa Central, del Norte y del Este	FHSR leve
Clethrionomys rufocanus	Puumala-símil	Japón	Desconocida
Lemmus sibiricus (lemming siberiano)	Topografov (TOP)	Siberia	Desconocida
Microtus arvalis/Microtus rossiameridionalis (campañol común europeo)	Tula (TUL)	Europa	Desconocida
Microtus californicus (campañol californiano)	Isla Vista (ILV)	Estados Unidos de América	Desconocida
Microtus fortis (campañol del junco)	Khabarovsk (KBR)	Rusia del Este	Desconocida
Microtus ochrogaster (campañol de la pradera)	Bloodland Lake (BLL)	Estados Unidos de América	Desconocida
Microtus pennsylvanicus (campañol del prado)	Prospect Hill (PH)	Estados Unidos de América, Canadá	Desconocida
<b>Subfamilia Sigmodontine</b>			
Akodon azarae (ratón de campo común)	Pergamino (PGM)	Centro de Argentina	Desconocida
Bolomys lasiurus (ratón de rabo peludo)	Araraquara (ARA)	Sudeste de Brasil	SPH
Calomys callosus (laucha grande)	Laguna Negra símil	Norte de Argentina	SPH
Calomys laucha (ratón de vísporas)	Laguna Negra (LN)	Paraguay	SPH
Necomys benefactus (ratón cavador pampeano)	Maciel (MAC)	Centro de Argentina	Desconocida
Oligoryzomys chacoensis (ratón colilargo)	Bermejo (BMI)	Norte de Argentina	SPH
Oligoryzomys flavescens (colilargo menor)	Lechiguana (LECH)	Argentina Central	SPH
Oligoryzomys flavescens (colilargo menor)	Hu 39694	Argentina Central	SPH
Oligoryzomys flavescens (rata enana amarilla del arroz)	Central Plata	Uruguay	SPH
Oligoryzomys fulvescens (rata enana del arroz)	Choclo	Panamá	SPH
Oligoryzomys longicaudatus (colilargo común)	Orán (ORN)	Norte de Argentina	SPH
Oligoryzomys longicaudatus (colilargo común)	Andes (AND)	Sur de Argentina y Chile	SPH
Oligoryzomys microtis (rata enana colilarga del arroz)	Río Mamoré (RIOM)	Bolivia	Desconocida
Oligoryzomys nigripes (ratón de la tacuara)	Juquitiba (JUQ)	Brasil	SPH
Oryzomys palustris (rata del arroz)	Bayou (BAY)	Sudeste de los Estados Unidos de América	SPH
Peromyscus leucopus (ratón de patas blancas)	New York 1 (NY)	Este de los Estados Unidos de América	SPH
Peromyscus maniculatus (ratón ciervo)	Sin Nombre (SN)	Estados Unidos de América	SPH
Peromyscus maniculatus (nubiterrae) (ratón ciervo de la tierra nublada)	Monongahoe (MON)	Estados Unidos de América	Desconocida
Reithrodontomys megalotis (ratón de la cosecha del oeste)	El Moro Canyon (ELMC)	Estados Unidos de América, México	Desconocida
Reithrodontomys mexicanus (ratón mexicano de la cosecha)	Río Segundo (RIOS)	Costa Rica, Panamá	Desconocida
Sigmodon alstoni (rata del algodón)	Caño Delgadito (CD)	Venezuela	Desconocida
Sigmodon hispidus (rata del algodón)	Black Creek Canal (BCC)	Estados Unidos de América	SPH
Desconocido	Castelo dos Sonhos	Brasil	SPH
Zygodontomys brevicauda (ratón de la caña)	Calabazo	América Central	Desconocida
<b>Orden Insectivora</b>			
Suncus murinus (musaraña del almizcle)	Thottapalayam (TPM)	India	Desconocida

Análisis genéticos de secuencias provenientes de la amplificación de segmentos S y M por RT-PCR, demuestran la circulación de varios linajes o variantes del virus en países de Sur América como Argentina (24). Estudios epidemiológicos adicionales, han demostrado diferencias notables en las seroprevalencias de anticuerpos en humanos y roedores reserorios que oscilan entre 1 y más de 40 % (25).

## Clínica

En humanos, formas severas de la Fiebre Hemorrágica con Síndrome Renal pueden progresar a través de 5 etapas después de un período de incubación de 2 a 3 semanas. Una fase febril (2-7 días), una fase hipotensiva (2 horas a 3 días), una fase oligúrica (3-7 días), una fase diurética (algunos días a semanas), y una fase de convalecencia (semanas o meses). Las primeras tres fases pueden estar asociadas a complicaciones hemorrágicas y coagulación intravascular diseminada (6,12). El SCPH se caracteriza por un pródromo inespecífico de fiebre y mialgias, frecuentemente acompañado de cefaleas, náuseas y vómitos, tos y disnea que puede progresar hacia una anomalía respiratoria severa con un compromiso cardiopulmonar, y conducir a la muerte en alrededor del 50 % de los casos como consecuencia de un choque hipovolémico (26,27).

## Fisiopatología

El antígeno puede ser hallado en los pulmones, bazo, riñón, y otros órganos por períodos prolongados, con presencia de títulos elevados de anticuerpos en suero (28). Las células endoteliales a nivel pulmonar son los blancos principales de la acción viral.

## Diagnóstico de laboratorio

Una de las principales características de los Hantavirus es la carencia de reacciones cruzadas con otros virus de la familia. La proteína de la nucleocapside (N), constituye el antígeno mayor de los Hantavirus, responsable de las reacciones cruzadas entre los distintos virus del género (anticuerpos específi-

cos de género). La inmunofluorescencia (IFA) y el inmunoensayo enzimático (ELISA) son los ensayos serológicos de mayor utilidad en la detección de anticuerpos IgG e IgM contra Hantavirus. Otros métodos son la RT-PCR, inmunohistoquímica, Western blot, el ensayo de neutralización en placa (PRNT) y el aislamiento viral (27,29).

## Tratamiento

Básicamente es de soporte de acuerdo a la sintomatología presentada por los pacientes. Para el tratamiento de pacientes con SCPH, se ha empleado como opción terapéutica la ribavirina; sin embargo, su eficacia no está bien establecida (4,29).

## ARENAVIRUS

Los Arenavirus son patógenos transmitidos por roedores identificados como una causa importante de fiebres hemorrágicas (FH) en África y Sur América, que de acuerdo a su morfología, composición química, relación antigénica y evolución genotípica se agrupan en dos grandes complejos: Arenavirus del Viejo Mundo o complejo Linfocoriomeningitis, y Arenavirus del Nuevo Mundo o complejo Tacaribe, que comprende 3 grupos: A, B y C (30) (Tabla 3). Los Arenavirus del viejo mundo están asociados a roedores múridos. El prototipo de los Arenavirus, es el virus de la coriomeningitis linfocítica (LCMV), aislado en 1993, e identificado como la causa de la meningitis aséptica e infecciones congénitas en humanos (31).

El virus Lassa fue aislado en 1969 de pacientes con fiebre hemorrágica severa en la población de Lassa, Nigeria, y roedores muridos en otras partes del Africa subsahariana (32). Los arenavirus del nuevo mundo están asociados a roedores sigmodontinos (30). Los primeros virus identificados como agentes etiológicos de fiebre hemorrágica en sur América fueron, el virus Junín, responsable de la fiebre hemorrágica Argentina y el virus Machupo, responsable de la fiebre hemorrágica boliviana (33,34).

La asociación de los virus coriomeningitis linfocítica, virus Junín, virus Lassa y virus Machupo con la infección crónica de roedores específicos, y la morfología y relación antigénica entre estos virus, condujo al reconocimiento de la familia *Arenaviridae* (35).

En 1989, un brote de fiebre hemorrágica en Venezuela, condujo al aislamiento e identificación del virus Guanarito (GUAV), y un caso de fiebre hemorrágica en Sao Paulo, Brasil, resultó con el aislamiento del virus Sabiá (36,37). Actualmente, 20 miembros de la familia *Arenaviridae* han sido reconocidos. Algunos aun no han sido asociados con enfermedad en humanos en Las Américas y el mundo (30) (Tabla 3).

### Distribución y rango del hospedero

El LCMV está ampliamente distribuido en Europa y Las Américas, en asociación con su huésped cosmopolita, el ratón casero *Mus musculus* (38). En el nuevo mundo, el área endémica de la fiebre hemorrágica Argentina, comprende aproximadamente 150 000 km<sup>2</sup> en cuatro provincias de ese país.

*Calomys musculinus*, que está ampliamente distribuido en la Argentina central y noroccidental es considerado el hospedero reservorio del Junín (39,40). El área endémica de la fiebre hemorrágica boliviana está restringida al departamento de Beni, Bolivia. El rango del hospedero, *Calomys callosus*, se extiende desde el norte de Argentina y Paraguay, hasta la Bolivia occidental y el Brasil central (41).

Los casos humanos de la Fiebre Hemorrágica Venezolana están restringidos al área del suroccidente del estado Portuguesa y al estado Barinas de los llanos Venezolanos. Los roedores *Zigodontomys brevicauda* y *Sigmodon alstoni* con reactividad para Guanarito, han sido capturados a través de todo el estado Portuguesa y áreas adyacentes.

*Zigodontomys brevicauda* es el reservorio probable del Guanarito. Otro agente viral aun no asociado a fiebre hemorrágica venezolana, fue aislado a partir del *Sigmodon alstoni*, y fue denominado virus Pirital (42,43). El área endémica de enfermedad y

el reservorio animal del virus Sabiá en Brasil, son desconocidos (44). Otros Arenavirus de este país, han sido descritos (Tabla 3) (45).

### Etiología

Los arenavirus son virus esféricos con un genoma de ARN bisegmentado de cadena sencilla, y de sentido doble, que tienen la apariencia arenosa debido a la incorporación al virión de los ribosomas de la célula huésped (30,46).

### Transmisión

La infección humana se cree que ocurre a través de la inhalación de aerosoles originados de excreciones o secreciones de roedores infectados persistentemente (30). La transmisión persona a persona es poco frecuente (4,47). El riesgo de fiebre hemorrágica argentina es alto entre los agricultores (48). La transmisión del virus de la coriomeningitis linfocítica y el virus Lassa dentro de las poblaciones de reservorios es inicialmente vertical (4). Ambos virus Machupo y Junín pueden tener efectos deletéreos cuando es transmitido de forma vertical entre roedores.

La infección por el virus Junín entre *C. musculinus* salvajes es más frecuente entre machos adultos que hembras, mostrando una correlación positiva con la edad y la presencia de heridas o cicatrices, lo cual apoya la transmisión horizontal del virus (30,49).

### Epidemiología

En Alemania, las poblaciones de roedores caseros presentan prevalencias bajas de anticuerpos contra el virus de la coriomeningitis linfocítica (3,6 %) (4). En los Estados Unidos, las poblaciones de *M. musculus* muestran seroprevalencias de anticuerpos contra Arenavirus que oscilan entre 0 a 27 % en California. La infección humana de coriomeningitis linfocítica refleja la infección local en poblaciones de ratones caseros en Europa, Inglaterra y los Estados Unidos (50). La incidencia de enfermedad humana presenta picos máximos en otoño-

**Tabla No. 3**  
**ARENAVIRUS DEL MUNDO: SEROGRUPO, RESERVORIOS, DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA**  
**Y ASOCIACIÓN CON ENFERMEDAD HUMANA**

Sero grupo viral	Reservorio (familia Muridae: subfamilia)	Distribución geográfica del virus	Enfermedad en seres humanos
<b>Sero grupo del viejo mundo</b>			
<b>Muridae</b>			
Ippy	Arvicanthus sp.	Repúblicas del centro africano, Nigeria, Costa de Marfil, Guinea, Sierra Leona.	Desconocida
Lassa Coriomeningitis linfocítica	Mastomys spp. Mus musculus	África subsahariana Todo el mundo	Fiebre de Lassa Meningitis, meningoencefalitis, teratógeno
Mobala	Praomys sp.	República Centroafricana	Desconocida
Mopeia	Mastomys natalensis	Mozambique	Desconocida
<b>Sero grupo del nuevo mundo (Complejo Tacaribe)</b>			
<b>Sigmodontinae</b>			
<b>A</b>			
Flexal	Oryzomys sp.	Brasil	Desconocida
Paraná	Oryzomys buccinatus	Paraguay	Desconocida
Pichinde	Oryzomys albigularis	Colombia, Venezuela, Panamá, Ecuador, Perú.	Seroconversión sin síntomas
Whiter white arroyo	Neotoma albigula	Sudoeste Estados Unidos	Incierta
Tamiami	Sigmodon hispidus	Florida (Estados Unidos)	Desconocida
Pirital	Sigmodon alstoni	Venezuela	Desconocida
<b>B</b>			
Manchupo	Calomys callosus	Bolivia	Fiebre Hemorrágica Boliviana
Junín	Calomys musculinus	Argentina	Fiebre Hemorrágica Argentina
Tacaribe	Artibeus sp <sup>a</sup>	Trinidad y Tobago	Desconocida
Amaparí	Oryzomys capito	Brasil	Desconocida
Guanarito	Zygodontomys brevicauda	Venezuela	Fiebre Hemorrágica Venezolana
Sabiá	Desconocido	Brasil	Fiebre Hemorrágica brasilera
<b>C</b>			
Latino	Calomys callosus	Bolivia	Desconocida
Oliveros	Bolmys obscurus	Argentina	Desconocida
<b>Otros arenavirus del nuevo mundo<sup>b</sup></b>			
Cupixi	Oryzomys capito	Brasil	Desconocida
Allpahuayo	Oecomys bicolor	Perú	Desconocida
Bear Canyon	Peromyscus sp.	California (Estados Unidos)	Desconocida

a. Familia: Phillostomidae=Género: Artibeus (murciélagos).

b. Arenavirus del nuevo mundo sin clasificar

invierno, presumiblemente por la invasión estacional de roedores en las casas. Brotes de coriomeningitis linfocítica en humanos han sido descritos en hámsters en Alemania y los Estados Unidos (51,52).

En el área de la fiebre hemorrágica Argentina, *C musculus* se ubica en los campos de cultivo y bordes boscosos adyacentes. La infección por el virus Junín en *C musculus* varía de 0 a 8,4 % entre lugares separados por más de 30 km. En uno de estos sitios, la prevalencia mensual varió de cero a más de 50 % (49).

El reservorio del virus Machupo, *C callosus*, es una especie principalmente de las praderas, pero también puede vivir en tierras altas en épocas de inundaciones de la región del Beni, Bolivia (53). Los casos son asociados a casas infestadas con roedores (54).

## Clínica

La infección por el virus de la coriomeningitis linfocítica en humanos, es probablemente subdiagnosticada, y usualmente produce un síndrome de fiebre, mialgia y leucopenia, la cual es raramente severa (51). Sin embargo, durante el embarazo, la infección ha sido asociada con teratogenia como hidrocefalia, coriomeningitis, retardo psicomotor y muerte neonatal (55).

Las fiebres hemorrágicas por Arenavirus tienen un pródromo insidioso de fiebre, dolor muscular, y cefalea retroorbital. La enfermedad severa puede incluir petequia extensiva, sangrado de mucosas, hipotensión, choque, coma y convulsiones. La tasa de mortalidad para la fiebre hemorrágica por Arenavirus es del 10 al 33 % (56).

## Fisiopatología

Pocos datos están disponibles respecto a la patogénesis de los virus Junín, Machupo, Lassa o Guanarito

en sus huéspedes naturales (4). La inmunopatología mediada por las células T juega un papel central en la patogénesis de la infección severa por el virus de la coriomeningitis linfocítica que involucra el plexo coroideo de los roedores (30). En humanos, las anomalías en la coagulación combinada con el daño inducido por el virus o disfunción del endotelio vascular resultan en hemorragias (46).

## Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico de la infección por Arenavirus en roedores, humanos y otros animales, puede ser realizado por el aislamiento viral, ELISA, IFA, PRNT o RT-PCR. El ensayo más útil en el diagnóstico es ELISA de captura IgM (4, 12, 30).

## Tratamiento

El tratamiento agresivo de soporte es importante en el manejo de pacientes con fiebres hemorrágicas por Arenavirus (57). La ribavirina intravenosa no ha demostrado su eficacia en el tratamiento (12,58)

# FIEBRES HEMORRÁGICAS VIRALES TRANSMITIDAS POR ARTRÓPODOS

Las fiebres hemorrágicas transmitidas por artrópodos como mosquitos y garrapatas, representan un problema importante para la salud pública (59). Debido a su potencial de transmisión persona a persona, algunos de los virus responsables de este tipo de enfermedades, pueden originar brotes epidémicos e infecciones nosocomiales si no se aplican las medidas de contención adecuadas. Las entidades hemorrágicas ocasionadas por virus transmitidos por artrópodos pertenecen a las familias *Bunyaviridae* y *Flaviviridae* (56,58) (Tabla 1).

# DENGUE Y FIEBRE HEMORRÁGICA POR DENGUE

Hacia los años 60 y 70s, el dengue epidémico fue una enfermedad desconocida en gran parte del continente americano, debido a la erradicación del mosquito *Aedes aegypti* (60). Para los años 80s, se presentó la reintroducción del mosquito vector, y de nuevas cepas y serotipos virales como la DEN-1 en 1977, una nueva cepa de DEN-2 en 1981, DEN-4 en 1981, y una nueva cepa de DEN-3 en 1994 (56,60); muchos países de la región evolucionaron de regiones no endémicas o hipoendémicas (un serotipo presente) a hiperendémicas (múltiples serotipos presentes), con la subsiguiente identificación de epidemias de fiebres hemorrágicas por dengue (60,61). De 1981 a 1997, 24 países americanos habían reportado casos confirmados de fiebres hemorrágicas por dengue; mientras que Africa, no había tenido epidemias importantes, pero sí, casos esporádicos de enfermedad clásica (56,60). Para 1997, el virus del dengue y su vector el *A aegypti* ya tenían una distribución mundial en los trópicos (60).

Actualmente, causa más enfermedades y muertes que cualquier otro Arbovirus en seres humanos. Más de 90 % de las fiebres hemorrágicas causadas por este virus ocurren en niños menores de 15 años (62).

## Etiología

El dengue es un virus icosaédrico, envuelto, clasificado dentro del género de los *Flavivirus*, familia *Flaviviridae*, cuyo genoma de aproximadamente 11 000 bp, se encuentra constituido por un ARN monocatenario de polaridad positiva que codifica tres proteínas estructurales (C, preM/M, E) y 8 proteínas no estructurales (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, 2K, NS4B, NS5) (63). Hasta la fecha, cuatro serotipos virales de dengue han sido descritos: el DEN-1, DEN-2, DEN-3 y DEN-4 (60, 61,63). En el continente americano se sabe que circulan un genotipo del DEN-1 y dos del DEN-2 (60, 64).

## Transmisión

Un ciclo de transmisión epidémico puede ocurrir en áreas rurales o islas, donde la población humana es reducida (63). *Aedes (Stegomyia) spp*, puede actuar como vector, dependiendo del área geográfica, incluyendo *A aegypti*, *A albopicticus*, *A polynesiensis*, y otros miembros del grupo *A scutellaris* (59,63). El virus es mantenido en un ciclo *A aegypti*-humano-*A aegypti* con períodos epidémicos (59, 65,66).

## Epidemiología

El primer brote importante de fiebre por dengue ocurrió en Cuba en 1977-1978 (causado por el serotipo DEN-1), seguido por la primera epidemia de fiebre hemorrágica por dengue en 1981, causada por DEN-2 (68). En los últimos 50 años, su incidencia ha incrementado, y actualmente, es endémico en 112 países en todo el mundo. Se estima que alrededor de 2,5 a 3 billones de personas, que habitan principalmente en áreas urbanas de regiones tropicales y subtropicales, están en alto riesgo de adquisición de infecciones virales por dengue. Anualmente, se cree que más de 100 millones de casos de fiebre hemorrágica por dengue ocurren en el mundo con una fatalidad del 0,5 a 3,5 %, de los cuales, el 90 % son niños menores de 15 años (62,67).

## Clínica

La infección con cualquier de los serotipos causa una presentación clínica similar que puede variar de leve a severa, dependiendo del número de factores de riesgo (61,67). La fiebre clásica por dengue es principalmente una enfermedad de jóvenes y adultos (61,69,70). Se caracteriza por el establecimiento súbito de fiebre (39 a 42°C) que puede tardar de 2 a 7 días y una variedad de signos y síntomas no específicos, que incluyen dolor frontal, dolor retroorbital, dolor corporal, náuseas y vómito, debilidad y rash.

La fiebre hemorrágica por dengue (FHD) es principalmente una enfermedad que afecta niños menores de 15 años, aunque puede también aparecer en adultos (61). Se caracteriza por un inicio febril súbito (2 a 7 días) y una variedad de signos y síntomas inespecíficos, que hacen difícil distinguir la fiebre hemorrágica por dengue de la forma clásica febril y de otras enfermedades encontradas en áreas tropicales. El diagnóstico diferencial durante la fase aguda, debería incluir enfermedades como el sarampión, rubéola, influenza, tifo, leptospirosis, malaria y otras fiebres hemorrágicas virales y cualquier otra enfermedad que pueda presentar en la fase aguda, un síndrome viral inespecífico. La etapa crítica de la fiebre hemorrágica por dengue es el momento de la defervescencia. Las manifestaciones hemorrágicas más comunes en piel incluyen petequias, lesiones purpúricas y equimosis. Mientras que la epistaxis, sangrado de encías, y hemorragias gastrointestinales ocurren con menos frecuencia.

Algunas pérdidas masivas de líquido plasmático conducen al Síndrome de Choque por Dengue (SChD), asociado con una alta mortalidad (alrededor de 9,3 %, incrementando a 47 % en instancias de choque profundo) (61).

### **Fisiopatología**

La patogénesis de la fiebre hemorrágica por dengue y el SChD son aun controversiales. Dos teorías excluyentes son con frecuencia citadas para explicar los cambios patogénicos que ocurren. La teoría más aceptada es la de la infección secundaria o la hipótesis de la aceleración inmune. Esta hipótesis establece que los pacientes que experimentan una infección secundaria con un serotipo de virus dengue heterólogo tienen un riesgo significativamente más alto de desarrollar una fiebre hemorrágica por dengue y síndrome de choque por dengue (71). La otra hipótesis asume que el virus dengue, varía y cambia genéticamente como resultado de la presión selectiva, cuando éstos se replican en humanos y/o mosquitos (61,69,71).

### **Diagnóstico de laboratorio**

Cinco ensayos serológicos que varían según su sensibilidad y especificidad han sido rutinariamente empleados para el diagnóstico de la infección por dengue: inhibición de la hemoaglutinación (HI), fijación del complemento (CF), ensayo de neutralización (NT), ELISA de captura IgM e IgG (61,62). El ELISA ha sido la técnica que más se ha empleado en el diagnóstico serológico de dengue en los últimos años (62). Otras metodologías de identificación como la IFA, RT-PCR, sondas de hibridación, inmunohistoquímica y el aislamiento viral (ej. mosquitos, cultivos celulares C6/36, AP-61), son empleadas en laboratorios de investigación (62,72).

### **Tratamiento**

El manejo de las infecciones por dengue es principalmente sintomático, debido a que no existen drogas efectivas contra el virus. El mantenimiento apropiado en el balance de fluidos mediante la ingestión abundante de líquidos para la fiebre, medios físicos, analgésicos y antipiréticos, son algunos ejemplos de éste (62). Hasta la fecha, no existe una vacuna eficaz ni un fármaco antiviral de acción efectiva frente a los cuatro serotipos de dengue (73).

## **FAMILIA FLAVIVIRIDAE**

### **Virus de la fiebre amarilla**

Los Flavivirus son un grupo de virus icosaédricos envueltos, de tamaño pequeño (30-40 nm) que contienen un ARN monocatenario de polaridad positiva que codifican tres proteínas estructurales y ocho proteínas no estructurales (64,74). El virus de la fiebre amarilla es el prototipo de la familia *Flaviviridae*, siendo esta enfermedad la primera fiebre hemorrágica descrita (56) (Tabla 1). La fiebre amarilla es endémica y epidémica en 33 países del África Subsahariana y en áreas selváticas y rurales de América Latina (1,56,75). En Asia

aun no se ha descrito la presencia del virus; sin embargo, el vector mosquito, se encuentra presente, lo que convierte esta zona en un área de alto riesgo de aparición de enfermedad (76). La fiebre amarilla tiene dos ciclos de transmisión básicos que mantienen el virus en el ciclo enzoótico y un ciclo urbano (76,77). En Africa tanto el ciclo enzoótico como el urbano, se mantienen a través del mosquito *Aedes*, mientras que en América los vectores selváticos (ciclo enzoótico) son *Haemogogus* y *Sabethes* (77,78). En el ciclo salvaje, el huésped vertebrado es el mono (77).

El hombre se infecta cuando entra en contacto con mosquitos infectados en la selva, y cuando vuelve al entorno urbano el virus se asienta en las poblaciones urbanas de mosquitos, siendo su vector más importante *A aegypti* (77,79,80, 81). Se estima que un total aproximado de 200 000 casos con 30 000 muertes se producen anualmente (56,82,83).

En las infecciones por fiebre amarilla la patogenia se debe a la acción directa del virus sobre determinantes celulares epiteliales (hígado, riñón, etc) o miocárdicas (84). La muerte suele acontecer como resultado del fallo renal y/o hepático, aunque el daño cardíaco contribuye a un peor pronóstico (56,85). La detección del antígeno viral mediante ensayos de ELISA es una de las mejores técnicas de identificación de infecciones activas o convalescentes (86); no obstante, la serología para flavivirus presenta algunas limitaciones, teniendo en cuenta las reacciones cruzadas existentes entre los miembros de la familia en regiones hiperendémicas de flavivirus (87). Existe una vacuna viva atenuada frente a la fiebre amarilla que ha demostrado gran eficacia y seguridad en áreas endémicas; sin embargo, algunos efectos secundarios pueden presentarse (88,89).

## FAMILIA BUNYAVIRIDAE

### Virus Crimea-Congo y Valle del Rift

Los bunyavirus son virus esféricos y envueltos de entre 85-100 nm de diámetro, que contienen un

ARN monocatenario no infeccioso de polaridad negativa formado por tres segmentos: el segmento pequeño (S) codifica una proteína de la nucleocapside, el fragmento mediano (M) codifica el precursor de las glicoproteínas G1 y G2, y el fragmento largo (L) codifica la ARN polimerasa viral (12).

Dentro de esta familia (excluyendo los hantavirus), dos virus se asocian con anomalías hemorrágicas transmitidas por artrópodos, el virus de la fiebre hemorrágica del Crimea-Congo (género *Nairovirus*), y el virus de la fiebre del Valle del Rift (género *Phlebovirus*) (90,91). (Tabla 1).

El virus de la fiebre hemorrágica del Crimea-Congo se mantiene en la naturaleza en garrapatas de la especie *Hyalomma*, transmitiéndose a otros huéspedes vertebrados (oveja, cabra, vaca, avestruces) cuando la garrapata realiza su ingesta de sangre (90).

La amplia distribución de la enfermedad en Europa del este, Asia, África, ciertas regiones de Rusia y China coincide con la distribución del vector (92). El hombre se infecta cuando es picado por una garrapata infectada, o por contacto con sangre de ganado infectado o de pacientes enfermos, siendo la transmisión nosocomial especialmente importante (93).

La fiebre hemorrágica del Valle del Rift es una zoonosis del ganado. El virus, inicialmente descrito en Kenia, se distribuye por África subsahariana, Egipto, Arabia Saudita y Yemen (94). El hombre se infecta bien por la picadura de flebotomos o mosquitos (*Aedes sp.*), o por contacto con sangre u otros productos animales. No se ha demostrado transmisión directa persona a persona (95).

La ribavirina está justificada ante la sospecha de una fiebre hemorrágica por Bunyavirus. Sin embargo, como para todas las fiebres hemorrágicas el establecimiento de las medidas de control dirigidas al mantenimiento del equilibrio electrolítico del paciente, se constituye en la principal medida de tratamiento (90).

# FIEBRES HEMORRÁGICAS VIRALES DE HUÉSPED DESCONOCIDO

## Familia Filoviridae: *Virus Marburg y Ébola*

En 1967 un brote de una fiebre hemorrágica que involucró 32 personas, con una mortalidad de 21 %, fue notificado en Marburg y Frankfurt (Alemania) y en la antigua Yugoslavia, entre trabajadores de laboratorio que manipulaban monos verdes importados de Uganda (96). Posteriormente en 1976, 284 personas provenientes de Sudán y en 1977, 318 habitantes de Zaire (ahora la República Democrática del Congo), constituyeron los primeros brotes epidémicos de Ébola en todo el mundo, ocasionando la muerte de 151 y 280 pobladores de estas provincias respectivamente (97,98). En marzo 21 de 2005, el CDC de Atlanta confirmó la presencia del virus Marburg en 9 de 12 personas de la provincia urbana de Uige, Angola. Con más de 270 casos descritos, este brote ha sido considerado el de mayor importancia en la epidemiología de filovirus, ya que alcanzó una mortalidad del 92 %. Otros brotes que ocurrieron en áreas rurales de la República Democrática del Congo entre 1998 y 2000, causaron 154 casos y 128 muertes (99).

Los virus del Marburg y Ébola son agentes virales propuestos y aceptados como miembros de la nueva familia *Filoviridae*. Los filovirus comprenden dos géneros: Marburgvirus que contiene una única especie (el virus Marburg del lago Victoria), y el género Ébolavirus, que contiene 4 especies (Ébola Costa de Marfil, Sudán, Zaire y Reston) (Tabla 1). Estos son virus pleomórficos de longitud variable, siendo de longitud de 790 nm para Marburg y 920 nm para Ébola (100). Los virus del Ébola se distribuyen en las zonas húmedas de África central y del oeste, mientras que Marburg puede encontrarse en áreas más secas de África central y del oeste. Los Filovirus causan zoonosis, aunque por el momento se desconoce su huésped natural (101). Son altamente

patógenos para los primates, incluyendo a los humanos; sin embargo, el virus Ébola Reston no ha demostrado patogenicidad a humanos, aunque sí en primates (102).

La infección en humanos siempre se sucede en áreas rurales tras contacto con primates no humanos (103). La introducción de estos virus en comunidades humanas puede causar epidemias cuando no se utilizan las medidas de control adecuadas, debido a que se ha descrito la transmisión entre personas a través de fomites o gotas, y la infección por contacto con la piel de personas fallecidas. En el laboratorio estos virus son altamente infecciosos a través de aerosoles (104).

La patogénesis de los Filovirus parece deberse a la combinación del daño directo del virus sobre los tejidos, la permeabilidad vascular mediada por la liberación de citoquinas (ej. TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-10, IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ) y el desajuste de la respuesta inmunitaria del huésped que impide la eliminación del virus debido a la infección de macrófagos y monocitos (105).

En general, las fiebres hemorrágicas causadas por los virus del Ébola y Marburg, se caracterizan por un inicio súbito con fiebre, debilidad general, dolor muscular, cefaleas, y dolor de garganta; seguidos por vómitos, diarreas, rash, alteraciones de la función renal y hepática y en algunos casos, sangrado interno y externo (99,105). Sólo el 20 % de los afectados por el virus del Ébola tienen manifestaciones hemorrágicas. La alta mortalidad es causada por el choque y el fallo multiorgánico, más que por las pérdidas sanguíneas; generalmente, a los 9-10 días del inicio del proceso (106).

Pruebas de laboratorio especializadas de muestras sanguíneas detectan anticuerpos específicos y/o genes de virus, además del aislamiento viral. Sin embargo, el procesamiento de las muestras implica un nivel de bioseguridad elevado, y sólo deben ser llevados a cabo bajo condiciones máximas de bioseguridad. Nuevas técnicas de diagnóstico incluyen métodos no invasivos como el análisis de saliva y orina (106).

Hasta la fecha, ningún tratamiento específico o vacuna está disponible para la fiebre hemorrágica por el virus del Ébola. Algunos candidatos de vacunas están siendo analizados (107).

## REFERENCIAS

1. Solomon T. Viral hemorrhagic fevers. En: Cook G, Zumla A, editors. *Manson's Tropical Diseases*. 21st ed, London: Elsevier Science; 2003: p.773-793.
2. Peters C. Viral hemorrhagic fevers as bioterrorist threats. En: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds): *Mandell's and Bennet's principles and practice of infectious Diseases*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2004. p.3626-3629.
3. Le Duc JW. Epidemiology of hemorrhagic fever viruses. *Rev Infect Dis* 1989; 11(Suppl 4):S730-S735.
4. Mills J, Childs J. Rodent-borne hemorrhagic fever viruses. En: Williams ES, Barker I (eds): *Infectious Diseases of Wild Mammals*. 3ed edition. Iowa State: Univeristy Press; 2001. p.254-270.
5. Mills J. The role of rodents in emerging human disease: examples from the hantaviruses and arenaviruses. En: Singleton G, Hinds L, Leirs H, Zhang Z (eds): *Ecologically-based management of rodent pests*. Australian Centre for International Agricultural Research. Canberra; 1996. p.134-160.
6. Schmaljohn C, Hjelle B. Hantaviruses: a global disease problem. *Emerg Infect Dis* 1997;3(2):95-104.
7. Lee H, Lee P, Johnson K. Isolation of the etiologic agent of Korean hemorrhagic fever. *J Infect Dis* 1978;137(3):298-308.
8. Nichol ST, Spiropoulou CF, Morzunov S, Rollin PE, Ksiazek TG, Feldmann H, et al. Genetic identification of a novel hantavirus associated with an outbreak of acute respiratory illness. *Science* 1993;262(5135):914-917.
9. Puerta H, Cantillo C, Mills J, Hjelle B, Salazar-Bravo J, Mattar S. Hantavirus del nuevo mundo: ecología y epidemiología de un virus emergente en Latinoamérica. *Medicina (B Aires)* 2006;66(4):343-356.
10. Childs J, Ksiazek T, Spiropoulou C, Krebs J, Morzunov S, Maupin G, Rollin P, Sarisky J, Ensore R, et al. Serologic and genetic identification of *Peromyscus maniculatus* as the primary rodent reservoir for a new hantavirus in the southwestern United States. *J Infect Dis* 1994;169(6):1271-1280.
11. Lopez N, Padula P, Rossi C, Lazaro ME, Franze-Fernandez MT. Genetic identification of a new Hantavirus causing severe pulmonary syndrome in Argentina. *Virology* 1996;220(1):223-226.
12. Hjelle B, González-Scarano F. Bunyaviruses and Disease. En: Cunningham M, Fujinami R. *Effects of microbes on the immune system*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p.521-535.
13. Enria D, Levis S. Zoonosis virales emergentes: las infecciones por Hantavirus. *Rev Sci Tech Off Int Epiz* 2004;23(2):595-611.
14. Levy H. Hantavirus infection. *Curr Opin Infect Dis* 1997; 10:103-108.
15. Padula P, Edelstein A, Miguel S, Lopez N, Rossi C, Rabinovich R. Hantavirus Pulmonary Syndrome outbreak in Argentina: Molecular evidence for person-to-person transmission of Anders virus. *Virology* 1998;241(2):323-330.
16. Ruo SL, Li YL, Tong Z, Ma QR, Liu ZL, Tang YW, et al. Retrospective and prospective stu-

- dies of hemorrhagic fever with renal syndrome in rural China. *J Infect Dis* 1994;170(3):527-534.
17. Kim Y, Ahn C, Han J, Kim S, Lee J, Lee P. Hemorrhagic fever with renal syndrome caused by Seoul virus. *Nephron* 1995;71(4):419-427.
  18. Khan AS, Khabbaz RF, Armstrong LR, Holman RC, Bauer SP, Graber J, et al. Hantavirus pulmonary syndrome: the first 100 USA cases. *J Infect Dis* 1996;173(6):1297-1303.
  19. Mantooth S, Milazzo M, Bradley R, Hice C, Ceballos G, Tesh R, et al. Geographical distribution of rodent-associated hantaviruses in Texas. *J Vector Ecol* 2000;26(1):7-14.
  20. Childs J, Korch G, Smith G, Terry A, LeDuc J. Geographical distribution and age related prevalence of antibody to Hantaan-like virus in rat populations of Baltimore, Maryland, USA. *Am J Trop Med Hyg* 1985;34(2):385-387.
  21. Childs J, Ksiazek T, Spiropoulou C, Krebs J, Morzunov S, Maupin G, Rollin P, Sarisky J, Ensore R. Serologic and genetic identification of *Peromyscus maniculatus* as the primary rodent reservoir for a new hantavirus in the southwestern United States. *J Infect Dis* 1994;169(6):1271-1280.
  22. Alemán A, Iguarán H, Puerta H, Cantillo C, Mills J, Ariz W, Mattar S. Primera evidencia serológica de infección por hantavirus en roedores, en Colombia. *Rev Salud Pública (Bogotá)* 2006;8(1):1-12.
  23. Mattar S, Parra M. Serologic evidence of Hantavirus infection in Human, Colombia. *Emerge Infect Dis* 2004;10(12):2263-2264.
  24. Padula P, Colavecchia S, Martinez V, Gonzalez Della Valle MO, Edelstein A, Miguel SD, et al. Genetic diversity, distribution and serological features of hantavirus infection in five countries in South America. *J Clin Microbiol* 2000;38(8):3029-3035.
  25. Pini N. Hantavirus pulmonary syndrome in Latin America. *Curr Opin Infect Dis* 2004;17(5):427-431.
  26. Hallin GW, Simpson SQ, Crowell RE, James DS, Koster FT, Mertz GJ, Levy H. Cardiopulmonary manifestations of hantavirus pulmonary syndrome. *Crit Care Med* 1996;24(2):252-258.
  27. Hjelle B, Jenison S, Goade D, Green W, Feddersen R, Scott A. Hantaviruses: clinical, microbiologic, and epidemiologic aspects. *Crit Rev Clin Lab Sciences* 1995;32(5):469-508.
  28. Zaki R, Greer P, Coofiield L, Goldsmith CS, Nolte KB, Foucar K, et al. Hantavirus pulmonary syndrome: pathogenesis of an emerging infectious disease. *Am J Pathol* 1995;146(3):552-579.
  29. Young J, Mills J, Enria D, Dolan N, Khan A, Ksiazek TG. New world hantaviruses. *British Med Bull* 1998;54(3):659-673.
  30. Enria D, Mills J, Flick R, Bowen M, Baush D, Shieh W, Peters C. Arenavirus infections. In: Guerrant N, Walker D, Weller P (eds): *Trop Infect. Diseases: Principles Pathogens, and Practice*. Philadelphia: Elsevier; 2006. p. 734-755.
  31. Armstrong C, Sweet L. Lymphocytic choriomeningitis. *Public Health Reports* 1939;54:673-684.
  32. Buckley S, Casals J. Lassa fever, a new virus disease of man from West Africa. 3. Isolation and characterization of the virus. *Am J Trop Med Hyg* 1970;19(4):680-691.
  33. Mills JN, Ellis BA, Childs JE, McKee KT Jr, Maiztegui JI, Peters CJ, et al. Prevalence of infection with Junin virus in rodent populations in the epidemic area of Argentine hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg* 1994;51(5):554-562.
  34. Johnson K, Wiebenga N, MacKenzie R, Kuns ML, Tauraso NM, Shelokov A, et al. Virus isolations from human cases of hemorrhagic fe-

- ver in Bolivia. *Proc Soc Exp Biol Med* 1965;118:113-118.
35. Buchmeier M, Clegg J, Franze-Fernandez M, et al. Virus taxonomy: Sixth report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. In Fauquet F, Fauquet C, Bishop D, et al (eds): *Family Arenaviridae*. New York: Springer-Verlag; 1995. p. 319-323.
  36. Weaver SC, Salas RA, de Manzione N, Fulhorst CF, Duno G, Utrera A, et al. Guanarito virus (Arenaviridae) isolates from endemic and outlying localities in Venezuela: Sequence comparisons among and within strains isolated from Venezuelan hemorrhagic fever patients and rodents. *Virology* 2000;266(1):189-195.
  37. Barry M, Russi M, Armstrong L, Geller D, Tesh R, Dembry L, et al. Brief report: Treatment of a laboratory-acquired Sabia virus infection. *N Engl J Med* 1995;333(5):294-296.
  38. Morita C, Matsuura Y, Fujii H, Joh K, Baba K, Kato M, Hisada M. Isolation of lymphocytic choriomeningitis virus from wild house mice (*Mus musculus*) in Osaka Port, Japan. *J Vet Med Sci* 1991;53(5):889-892.
  39. Mills JN, Ellis BA, McKee KT Jr, Ksiazek TG, Oro JG, Maiztegui JI, et al. Junin virus activity in rodents from endemic and nonendemic loci in central Argentina. *Am J Trop Med Hyg* 1991;44(6):589-597.
  40. Mills J, Childs J. Ecologic studies of rodent reservoirs: their relevance for human health. *Emerg Infect Dis* 1998;4(4):529-537.
  41. Douglas R, Wiebenga N, Couch R. Bolivian hemorrhagic fever probably transmitted by personal contact. *Am J Epidemiol* 1965;82(1):85-91.
  42. Salas R, de Manzione N, Tesh RB, Rico-Hesse R, Shope RE, Betancourt A, et al. Venezuelan haemorrhagic fever. *Lancet* 1991;338(8774):1033-1036.
  43. Fulhorst C, Bowen M, Salas R, de Manzione N, Duno G, Utrera T, et al. Isolation and characterization of Pirital virus a newly discovered South American Arenavirus. *Am J Med Trop Hyg* 1997;56(5):548-553.
  44. Armstrong LR, Dembry LM, Rainey PM, Russi MB, Khan AS, Fischer SH, et al. Management of a Sabia virus-infected patients in a US hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20(3):176-182.
  45. Figueiredo L. Febres hemorrágicas por vírus no Brasil. *Rev Soc Brasi Med Trop* 2006; 39(2):203-210.
  46. Buchmeier M, Bowen M. Arenaviridae: The viruses and their replication. In Knipe DM, Howley PM (eds): *Fields' Virology*, 4th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams, and Wilkins; 2001. p.1635-1668.
  47. Briggiler A, Enria D, Feuillade M, et al. Contagio interhumano e infección inaparente por virus Junín en matrimonios del área endémica de fiebre hemorrágica argentina. *Medicina (B Aires)* 1987;47:565.
  48. Mills J, Ellis B, Childs J, McKee K, Maiztegui J, Peters, et al. Prevalence of infection with Junin virus in rodent populations in the epidemic area of Argentine hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg* 1994;51(5):554-562.
  49. Mills J, Ellis B, McKee K, Jr., Calderon GE, Maiztegui JI, Nelson GO, et al. A longitudinal study of Junin virus activity in the rodent reservoir of Argentine hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg* 1992;47(6):749-763.
  50. Sabattini M, Gonzales de Rios L, Diaz G, et al. Infección natural y experimental de roedores con virus Junín. *Medicina (B Aires)* 1977;37:149-161.
  51. Barton L, Peters C, Ksiazk T. Lymphocytic choriomeningitis virus: an unrecognized teratogenic pathogen. *Emerg Infect Dis* 1995;1(4):152-153.

52. Deibel R, Woodall J, Decher W, Schryver G. Lymphocytic choriomeningitis virus in a man: serologic evidence of association with pet hamster. *JAMA* 1975;232(5):501-504.
53. Johnson K, Kuns M, Mackenzie R, Webb P, Yunker C. Isolation of Manchupo virus from wild rodent *Calomys callosus*. *Am J Med Trop Hyg* 1966;15(1):103-106.
54. Mackenzie R, Beye H, Valucide ChL, Garron H. Epidemic hemorrhagic fever in Bolivia: A preliminary report of epidemiology and clinical findings in a nw epidemic area in South America. *Am J Med Trop Hyg* 1964;13:620-625.
55. Barton L, Hyndman N. Lymphocytic choriomeningitis virus: reemerging central nervous system pathogen. *Pediatrics* 2000;105(3):1-2.
56. Domingo C, Gascón J. Dengue y otras fiebres hemorrágicas virales. *Enfer Infecc Microbiol Clin* 2005;23(10):615-626.
57. Cummins D, Molinas FC, Lerer G, Maiztegui JI, Faint R, Machin SJ. A plasma inhibitor of platelet aggregation in patients with Argentine hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg* 1990;42(5):470-475.
58. Kilgore PE, Ksiazek TG, Rollin PE, Mills JN, Villagra MR, Montenegro MJ, et al. Treatment of Bolivian hemorrhagic fever with intravenous ribavirin. *Clin Infect Dis* 1997; 24(4):718-722.
59. Kuno G, Gwong Ch. Biological transmission of arboviruses: Reexamination of a new insights into components, mechanism, and unique traits as well as their evolutionary trends. *Clin Microbiol Rev* 2005;18(4):608-637.
60. Gubler D. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Clin Microbiol Rev* 1998;11(3):480-496.
61. Gubler D, Clark G. Dengue/dengue hemorrhagic fever: the emergence of a global health problem. *Emerg Infect Dis* 1995;1(2):55-57.
62. World Health Organization. Dengue hemorrhagic fever: diagnosis, treatment, and control. Geneva: WHO; 1997.
63. Gubler D. Dengue. En: Monath T (eds). *Epidemiology of arthropod-borne viral diseases*. Florida: CRC Press. Inc., Boca Raton;1988. p. 223-260.
64. Westaway E, Blok J. Taxonomy and evolutionary relationship of flaviviruses. En: Gubler D, Kuno G (eds). *Dengue and dengue hemorrhagic fever*. London: CAB International, United Kingdom;1997. p. 147-173.
65. Platt K, Linthicum K, Myint K, Innis B, Lerdthusanee K, Vaughn D. Impact of dengue virus infection on feeding behavior of *Aedes aegypti*. *Am J Trop Med Hyg* 1997;57(2):119-125.
66. Putnam J. Scott T. Blood feeding behavior of dengue-2-virus-infected *Aedes aegypti*. *Am J Trop Med Hyg* 1995;52(3):225-227.
67. Malavige GN, Fernando S, Fernando DJ, Senearatne SL. Dengue viral infections. *Postgrad Med J* 2004;80(948);588-601.
68. Guzman M, Kouri G, Vazquez S, Rosario D, Bravo J, Valdes L. DHF epidemics in Cuba, 1981 and 1997: some interesting observations. *Dengue Bulletin* 1999;23:39-43.
69. Guzman M, Kouri G, Bravo JR. Emergence of dengue hemorrhagic fever in the Americas. Reemergence of dengue. *Rev Cubana Med Trop* 1999;51(1):5-13.
70. Guzman M, Kouri G. Dengue and dengue hemorrhagic fever in the Americas: lessons and challenges. *J Clin Virol* 2003;27(1):1-13.
71. Rothman A. Viral pathogenesis of dengue infections. En: Gubler D, Kuno G (eds). *Dengue and dengue hemorrhagic fever*. London, United Kingdom: CAB Internacional; 1997. p. 245-272.

72. Guzman M, Kouri G. Dengue diagnosis, advances and challenges. *Int J Infect Dis* 2004;8(2):69-80.
73. Trent D, Kinney R, Huang Y. Recombinant dengue virus vaccines. En: Gubler D, Kuno G (eds). *Dengue and dengue hemorrhagic fever*. London, United Kingdom: CAB Internacional; 1997. p.379-404.
74. Chambers T, Hahn C, Galler R, Rice C. Flavivirus genome organization, expression, and replication. *Ann Rev Microbiol* 1990;44:649-660.
75. Petersen L, Marfin A. Shifting epidemiology of Flaviviridae. *J Travel Med* 2005;12(1):S3-S11.
76. Monath T. Yellow fever: an update. *Lancet Infect Dis* 2001;1(1):11-20.
77. Barrett A, Monath T. Epidemiology and ecology of yellow fever virus. *Adv Virus Res* 2003;61:291-315.
78. Vasconcelos H, Mardini L, Rodrigues S. Isolations of yellow fever virus from *Haemagogus leucocelaenus* in Rio Grande do Sul State, Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2003;97(1):60-62.
79. Nassar E, Chamelet E, Coimbra T, de Souza LT, Suzuki A, Ferreira IB, et al. Jungle yellow fever: Clinical and laboratorial studies emphasizing viremia on a human case. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1995;37(4):337-342.
80. Tabachnick W. Evolutionary genetics and arthropod-borne disease: the yellow fever mosquito. *Am Entomologist* 1991;37:14-24.
81. Reiter P. Climate change and mosquito-borne disease. *Environ Health Perspect* 2001;109(1):141-161.
82. Monath T. Yellow fever and dengue-the interactions of virus, vector and host in the re-emergence of epidemic disease. *Virology* 1994;5:133-145.
83. Tomori O. Yellow fever: the recurring plague. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2004;41(4):391-427.
84. Monath TP, Barrett AD. Pathogenesis and pathophysiology of yellow fever. *Adv Virus Res* 2003;60:343-95.
85. World Health Organization. Yellow fever vaccine. WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2003;78(40):349-359.
86. Vasconcelos PF. Diagnosis of viral disease. *Lancet* 2003; 361(9369):1589.
87. Mattar S, Parra M, Torres J. Limitaciones para el serodiagnostico del virus del oeste del Nilo en zonas endemicas con co-circulacion Flavivirus en el caribe Colombiano. *Colombia Med* 2005;36:179-185.
88. Bredenbeek P, Molenkamp R, Spaan W, Deubel V, Marianneau P, Salvato M, Moshkoff D, Zapata J, Tikhonov I, Patterson J, Carrion R, Ticer A, Brasky K, Lukashevich I. A recombinant Yellow Fever 17D vaccine expressing Lassa virus glycoproteins. *Virology* 2006;345(2):299-304.
89. Werfel U, Popp W. Effects of yellow fever vaccination. *Lancet*. 2001;358(9296):1909.
90. Casals J, Tignor G. The Nairovirus genus: serological relationships. *Intervirology* 1980; 14(3-4):144-147.
91. Tesh R. The genus Phlebovirus and its vectors. *Annu Rev Entomol* 1988;33:169-181.
92. Hoogstraal H. The epidemiology of tick-borne Crimean-Congo hemorrhagic fever in Asia, Europe, and Africa. *J Med Entomol* 1979;15(4):307-417.
93. Swanepoel R, Shepherd AJ, Leman PA, Shepherd SP, McGillivray GM, Erasmus MJ, Searle LA, Gill DE. Epidemiologic and clinical features of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Southern Africa. *Am J Trop Med Hyg* 1987;36(1):120-132.

94. Murphy FA, Kiley MP, Fisher-Hoch SP. Filoviridae: Marburg and Ebola viruses. In: Fields BN, Knipe DM, editors. *Virology*. New York: Raven Press, Ltd.; 1990. p. 933-942.
95. Tesh R. The genus Phlebovirus and its vectors. *Annu Rev Entomol* 1988;33:169-181.
96. Conrad JL, Isaacson M, Smith EB, Wulff H, Crees M, Geldenhuys P, Johnston J. Epidemiologic investigation of Marburg virus disease, southern Africa, 1975. *Am J Trop Med Hygiene* 1978;27(6):1210-1215.
97. Ebola haemorrhagic fever in Zaire, 1976. *Bull World Health Organ* 1978;56(2):271-293.
98. Ebola haemorrhagic fever in Sudan, 1976. *Bull World Health Organ* 1978;56(2):247-270.
99. Ndayimirije N, Kindhauser M. Marburg Hemorrhagic Fever in Angola-Fighting Fear and a Lethal Pathogen. *N Engl J Med* 2005;352(21):2155-2157.
100. Murphy FA, Kiley MP, Fisher-Hoch SP. Filoviridae: Marburg and Ebola viruses. In: Fields BN, Knipe DM, editors. *Virology*. New York: Raven Press, Ltd.; 1990. p. 933-942.
101. Delicat A, Yaba P, NKoghe D, Gonzalez JP, Leroy EM. The natural history of Ebola virus in Africa. *Microbes Infect* 2005;7(7-8):1005-1014.
102. Formentry P, Boesch C, Wyers M, Steiner C, Donati F, Dind F, et al. Ebola virus outbreak among wild chimpanzees living in a rain forest of Cote d'Ivoire. *J Infect Dis* 1999;179 Suppl 1:S120-S126.
103. Schou S, Hansen AK. Marburg and Ebola virus infections in laboratory non-human primates: a literature review. *Comp Med* 2000;50(2):108-123.
104. Hensley L, Jones S, Feldmann H, Jahrling P, Geisbert T. Ebola and Marburg viruses: pathogenesis and development of countermeasures. *Curr Mol Med* 2005;5(8):761-772.
105. Mahanty S, Bray M. Pathogenesis of filoviral haemorrhagic fevers. *Lancet Infect Dis* 2004;4(8):487-498.
106. Grolla A, Lucht A, Dick D, Strong JE, Feldmann H. Laboratory diagnosis of Ebola and Marburg hemorrhagic fever. *Bull Soc Pathol Exot* 2005;98(3):205-209.
107. Hampton T. Marburg vaccine shows promise: offers postexposure protection in monkeys. *JAMA* 2006;295(20):2346.

