

ENFERMEDADES HEMORRÁGICAS FEBRILES

DENGUE

El dengue es una enfermedad viral aguda, producida por el virus del dengue, transmitida por el mosquito *Aedes aegypti* o el mosquito *Aedes albopictus* que se crían en el agua acumulada en recipientes y objetos en desuso. El dengue es causado por cuatro serotipos del virus del dengue: DEN-1, DEN-2, DEN-3 ó DEN-4; estrechamente relacionados con los serotipos del género *Flavivirus*, de la familia *Flaviviridae*.^[1] Esta enfermedad es más frecuente en niños, adolescentes y adultos jóvenes. Se caracteriza por una fiebre de aparición súbita que dura de 3 a 7 días acompañada cefalea, artralgias y mialgias.^[2] Una variedad potencialmente mortal de la fiebre del dengue es el dengue grave o dengue hemorrágico que cursa con pérdida de líquido o sangrados o daño grave de órganos, que puede desencadenar la muerte. Es una misma enfermedad, con distintas manifestaciones, transmitidas por el predominante en áreas tropicales y subtropicales (África, norte de Australia, Sudamérica, Centroamérica y México); aunque desde la primera década del s. XXI se han reportado casos epidémicos en otras regiones de Norteamérica y en Europa.

EPIDEMIOLOGIA

En todo el mundo se estima que el número de afectados por Dengue se encuentra entre los 50 a los 100 millones de personas cada año, con un total de 1/2 millón que necesitan atención hospitalaria por tener en riesgo su vida y que dan lugar a unos 12,500 fallecimientos. [¶]El dengue es conocido como «fiebre rompe-huesos», «fiebre quebrantahuesos» y «la quebradora» en países centroamericanos. Importantes brotes de dengue tienden a ocurrir cada cinco o seis años. La ciclicidad en el número de casos de dengue, se piensa que es el resultado de los ciclos estacionales que interactúan con una corta duración de la inmunidad cruzada para las cuatro cepas en las personas que han tenido el dengue. Cuando la inmunidad cruzada desaparece, entonces la población es más susceptible a la transmisión, sobre todo cuando la próxima temporada de transmisión se produce. Así, en el mayor plazo posible de tiempo, se tienden a mantener un gran número de personas susceptibles entre la misma población a pesar de los anteriores brotes, puesto que hay cuatro diferentes cepas del virus del dengue y porque nuevos individuos son susceptibles de entrar en la población, ya sea a través de la inmigración ó el parto. La enfermedad posee una extensión geográfica similar a la de la malaria, pero a diferencia de ésta, el dengue se encuentra en zonas urbanas en la misma de los países tropicales. Cada serotipo es bastante diferente, por lo que no existe protección y las epidemias causadas por múltiples serotipos pueden ocurrir. El dengue se transmite a los humanos por el mosquito *Aedes aegypti*, el cual es el principal vector de la enfermedad en el hemisferio occidental, aunque también es transmitido por el *Aedes albopictus*. No es posible el contagio directo de una persona a otra. Se cree que los casos notificados son una representación insuficiente de todos los casos de dengue que ya existen, puesto que se ignoran los casos subclínicos y los casos en que el paciente no se presenta para recibir tratamiento médico. Con un tratamiento médico adecuado, la tasa de mortalidad por dengue, por consiguiente, puede reducirse a menos de 1 en 1000. Durante la última década, en Sudamérica se ha registrado el más dramático incremento de la incidencia del dengue, especialmente en Colombia, Ecuador, Paraguay, Perú, Venezuela y Brasil. Actualmente, en este último país se produce aproximadamente el 70% de todos los casos en América, mientras que Colombia es donde se ha registrado el mayor número de casos de dengue hemorrágico y de casos fatales en los últimos años. En Chile sólo existe el principal mosquito vector en Isla de Pascua y todos los casos reportados de dengue en ese país desde 2004 han resultado infectados fuera del mismo. Hay pruebas importantes, originalmente sugeridas por S. B. Halstead en la década de 1970, en las que el dengue hemorrágico es más probable que ocurra en pacientes que presentan infecciones secundarias por serotipos diferentes a la infección primaria. Un modelo para explicar este proceso que se conoce como anticuerpo dependiente de la mejora (ADM) permite el aumento de la captación y reproducción virión durante una infección secundaria con una cepa diferente. A través de un fenómeno inmunitario, conocido como el pecado original antigénico, el sistema inmunitario no es capaz de responder adecuadamente a la fuerte infección, y la infección secundaria se convierte en mucho más grave. Este proceso también se conoce como superinfección.^[1]

CICLO DE TRANSMISION

1. El ciclo comienza cuando un mosquito hembra ingiere sangre que contiene el virus del dengue. Este se replica en el epitelio intestinal, ganglios nerviosos, cuerpo graso y glándulas salivales del mosquito.
2. El virus entra a la célula por endocitosis mediada por receptor, la replicación se realiza en el citoplasma y es acompañada por la proliferación del retículo endoplasmático liso y rugoso.
3. El ARN genómico sirve directamente como mensajero, este contiene un fragmento de lectura grande de más de 10 Kb y es trasladado completamente desde su extremo 5' para producir una poliproteína grande precursora la cual luego es dividida para generar las proteínas virales individuales. El ensamblaje del virion ocurre en las células vertebradas sobre la membrana del retículo endoplasmático y en las células del mosquito en la membrana plasmática, pero la conformación de una capsid y proceso de gemación no se

observa. Una vez se forma totalmente el virion dentro de la cisterna del retículo endoplasmático, este es liberado vía lisis de la célula.

- Este ciclo en el mosquito dura de ocho a doce días dependiendo de las condiciones ambientales; una vez infectado, el mosquito permanece así toda su vida.

PATOGENESIS

Los monocitos infectados liberan mediadores vasoactivos, produciendo un aumento en la permeabilidad vascular y manifestaciones hemorrágicas que caracterizan el DH y el síndrome de choque del dengue. Cualquiera de los cuatro tipos del virus es capaz de producir el dengue clásico. Se plantea que una infección inicial crea las condiciones inmunológicas para que una infección subsecuente produzca un dengue hemorrágico; sin embargo, otros plantean que una primera infección por dengue sea capaz de producir de una vez un dengue hemorrágico. Los serotipos 1 y 2 fueron aislados en 1945, y en 1956 los tipos 3 y 4, siendo el virus tipo 2 el más inmunogénico de los cuatro. El virus del dengue, al igual que otros flavivirus, contiene un genoma de ARN rodeado por una nucleocápside de simetría icosaédrica, de 30 nm de diámetro, la cual está constituida por la proteína C de 11 kd y una envoltura lipídica de 10 nm de grosor asociadas a una proteína de membrana (M) y otra de envoltura (E), que da lugar a las proyecciones que sobresalen de la superficie de los viriones.

CLINICA

Características clínicas de la

fiebre de dengue:

- fiebre 39 – 40 °c.
- cefalea intensa , dolor retroocular .
- mialgias y dolor oseo generalizado.
- exantema morbiliforme.
- manisfestaciones hemorragicas.

SINDROMES CLINICOS DEL DENGUE

1. Fiebre indiferenciada
2. Fiebre de dengue
3. Dengue hemorrágico (DH).
4. Síndrome de choque del dengue. (SDH).

Fiebre del dengue (FD)

Fiebre Indiferenciada

- Frecuente en < 5 años edad.
- Sintomatología mínima - moderada.
- Puede haber sintomatología intestinal y respiratoria.

Fiebre del dengue (FD)

Dengue clásico

- Frecuente en > 5 años
- Fiebre alta bifásica
- Cefalea intensa
- Mialgia/artralgia
- Dolor retro ocular
- Exantema

Fiebre del dengue (FD)

- Pueden haber hemorragias espontáneas (30%) ó provocadas
 - Encías
 - Fosas nasales
 - Petequias, equimosis

SEÑALES Y SÍNTOMAS DE ENCEFALITIS/ENCEFALOPATÍA ASOCIADOS CON UNA INFECCIÓN DE DENGUE:

- Nivel de conciencia reducido: letargo, confusión, coma.
- Convulsiones.
- Rígidez en la nuca.
- Parálisis.

CRITERIOS CLINICOS NECESARIOS PARA DENGUE HEMORRAGICO

1. Fiebre o historia reciente de fiebre aguda
2. Manifestaciones hemorrágicas.
3. Bajo recuento de plaquetas ($100.000/\text{mm}^3$ o menos).
4. Evidencia objetiva de aumento en la permeabilidad capilar:
 - Hematócrito elevado (20% o más sobre lo usual)
 - Hiperalbuminemia.
 - Derrames pleurales u otras efusiones.

GRADOS DRL DENGUE HEMORRAGICO

Grado 1:

Fiebre y síntomas constitucionales no específicos

La prueba del torniquete positiva es la única manifestación hemorrágica.

Grado 2 :

Manifestaciones del grado 1 + sangrado espontáneo.

Grado 3:

Señales de insuficiencia circulatoria (aceleración/ debilitamiento del pulso, estrechamiento de la tensión diferencial, hipotensión, piel fría/ húmeda).

Grado 4:

Choque profundo (pulso y presión arterial no detectables).

CRITERIOS PARA EL SINDROME DEL CHOQUE DEL DENGUE

- Evidencia de insuficiencia circulatoria manifestada indirectamente por todos los síntomas siguientes:
 - Aceleración y debilitamiento del pulso.
 - Estrechamiento de la tensión diferencial ($\geq 20 \text{ mm Hg}$) o hipotensión para la edad.
 - Piel fría y húmeda, y estado mental alterado.
- El choque franco es evidencia directa de insuficiencia circulatoria.

PRESENTACIONES POCO USUALES DE LA FIEBRE DE DENGUE SEVERA:

1. Encefalopatía.
2. Daño hepático.
3. Cardiomiopatía.
4. Hemorragia gastrointestinal severa.

DIAGNOSTICO

Pruebas de laboratorio clínico:

- Examen de sangre, leucocitos, plaquetas, hematocrito
- Albúmina.
- Pruebas de la función hepática.
- Orina (verifique si hay hematuria microscópica).

Pruebas específicas para dengue

- Aislamiento del virus
- Serología (Dengue Blott).
- Aislamiento del virus para determinar el serotipo del virus infectante
- Prueba IgM ELISA para el diagnóstico serológico

TRATAMIENTO DE LA FIEBRE DEL DENGUE

- Líquidos.
- Reposo.
- Antipiréticos: ACETAMINOFEM 500MG C/6H VO (evitar la aspirina, dipirona y los fármacos antiinflamatorios no esteroideos).
- Vigilar la presión sanguínea, hematocrito, conteo de plaquetas, nivel de conciencia.
- Continuar la vigilancia después de la defervescencia.
- En caso de dudas, suministrar líquidos por vía intravenosa, guiándose por las series de hematocritos, la presión sanguínea y el volumen de orina excretada.
- El volumen de líquido necesario es similar al del tratamiento de la diarrea con una deshidratación isotónica leve o moderada (déficit del 5 al 8%).

DENGUE HEMORRAGICO

Tratamiento hospitalario

Inmediatamente que se presente una o mas señales de hipoperfusión (Choque)

INICIAR:

SSN ó Solución de Ringer: 20 ml X Kg de peso pasar en 10-20'.

Valorar en 10': repetir si persiste estado de choque, hasta 60 ml X Kg peso en 1 h.

TRANSFUSIONES DE PLASMA EN DENGUE

INDICACIONES TERAPÉUTICAS.

- Hipotensión que no responde a soluciones cristaloides o coloides en 20-30 min .
- Hemorragia.
- SNC, pulmonar, GI con TTP \geq 1,5.

INDICACIONES PROFILÁCTICAS (sin sangrado).

- Hemoconcentración progresiva.
- TTP \geq 2,0
- Fibrinógeno \leq 100 mg/dL.

DOSIS

10 a 15 mL/kg

TRANSFUSIÓN DE PLAQUETAS EN DENGUE

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Hemorragia

Piel, subcutáneo, mucosas, músculo con plaq \leq $20 \times 10^9/L$

SNC, pulmonar, GI con plaq \leq $50 \times 10^9/L$

INDICACIONES PROFILÁCTICAS (sin sangrado)

_Plaq \leq $10 \times 10^9/L$, especialmente si la evolución del Dengue sugiere que pueden continuar descendiendo, por ej: paciente febril aún.

DOSIS: 1 Ud. / 10 kg peso.

PREVENCION

Métodos de control del vector:

Químicos

- Se pueden usar larvicidas para matar las etapas acuáticas inmaduras
- La fumigación de volumen ultra bajo no es eficaz contra los mosquitos adultos
- Los mosquitos pueden desarrollar resistencia a rocíos comerciales en aerosol

Control biológico:

- Es en gran medida experimental
- Opción: colocar peces en recipientes para que se coman las larvas.

Control ambiental :

- Eliminación de los hábitats larvarios.
- El método que más probablemente sea eficaz a largo plazo.

FIEBRE AMARILLA

La fiebre amarilla, o vómito negro (también llamada la *Plaga Americana*), es una enfermedad viral aguda e infecciosa causada por "el virus de la fiebre amarilla", que pertenece a la familia de los Flaviviridae, y del género *Flavivirus amaril*. Es una causa importante de enfermedad hemorrágica en muchos países de África y Sudamérica, a pesar de la existencia de una vacuna efectiva. Lo *amarillo* de la enfermedad se refiere a los signos de ictericia que afectan a algunos pacientes.

EPIDEMOLOGIA

La fiebre amarilla solo ocurre en África, Sudamérica, Centroamérica y el Caribe. La mayoría de los brotes en Sudamérica ocurren entre personas que trabajan en las selvas tropicales lluviosas, convirtiéndose por ello, en esas localidades, en una enfermedad ocupacional.

Es transmitida por la picadura del mosquito *Aedes aegypti* y otros mosquitos de los géneros *Aedes*, *Haemagogus* y *Sabathes*, que se encuentran generalmente a menos de 1.300 metros sobre el nivel del mar, pero *Aedes* han sido hallados ocasionalmente hasta los 2.200 msnm, en las zonas tropicales de América y África. En la fiebre amarilla de transmisión urbana hay que recordar que *Aedes aegypti* abunda en zonas húmedas alrededor del agua estancada limpia, y sólo pica durante el día.

La enfermedad puede permanecer localmente desconocida en humanos por extensos períodos y súbitamente brotar en un modo epidémico. En Centroamérica y Trinidad, tales epidemias se han debido a la forma de la enfermedad (fiebre amarilla selvática), que permanece viva en la población de monos aulladores y transmitido por el mosquito *Haemagogus*, el cual vive precisamente en el dosel forestal de las selvas lluviosas. El virus pasa a los humanos cuando las altas selvas son taladas. Los obreros forestales pueden entonces transmitir la enfermedad a otros, iniciando así una epidemia.¹⁰

El período de incubación se sitúa entre los 3 y los 7 días. La duración de la enfermedad en caso de curación es de una a dos semanas.

TRANSMISIÓN

La infección es mantenida por transmisión en un ciclo selvático entre primates cuyo vector es un mosquito del género *Haemagogus* en América del Sur y *Aedes africanus* en África. En esta etapa el hombre es ocasionalmente infectado en viajes a la selva. En el ciclo urbano de transmisión, el virus es transmitido desde un humano infectado a un susceptible a través de la picadura del mosquito hembra *Aedes aegypti*, la cual se alimenta durante el día y se encuentra preferentemente en zonas urbanas.

PATOGENIA

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

Durante este período los mosquitos pueden infectarse mientras se alimentan.

La fiebre amarilla grave se caracteriza por insuficiencia hepática, falla renal, coagulopatía y shock. La injuria del hepatocito es caracterizada por una degeneración eosinofílica y en los casos no fatales se produce una recuperación completa sin fibrosis postnecrótica. El daño renal se caracteriza por degeneración eosinofílica y grasa del epitelio tubular, probablemente por daño directo del virus en estas células y también por cambios no específicos secundarios a hipotensión y síndrome hepatorenal. Se han descrito también alteraciones del miocardio. La diatesis hemorrágica se debe a una disminución en la síntesis hepática de los factores dependientes de vitamina K, coagulación intravascular diseminada y a disfunción plaquetaria. La fase tardía, caracterizada por un colapso circulatorio está mediada probablemente por desregulación en la producción de citokinas como FNT-α, IL-1, INF γ, factor activador de plaquetas y otras. Los pacientes que fallecen por fiebre amarilla presentan edema cerebral probablemente como resultado de la disfunción microvascular, sin que se haya demostrado la presencia de partículas virales en el encéfalo

CLINICA

Tras el período de incubación cabe distinguir dos formas clínicas: la leve y la grave o clásica.

- Forma leve. Es poco característica y sólo se sospecha en zonas endémicas y especialmente durante las epidemias. Comienza bruscamente con fiebre elevada, escalofríos y cefalea. Pueden existir, además, mialgias, náuseas, vómitos y albuminuria.¹² Suele durar de 1 a 3 días y curar sin complicaciones.
- Forma grave o clásica. Tras un período inicial similar al anterior, en el que pueden existir además epistaxis y gingivorragia, se produce un descenso febril (remisión). A continuación reaparece la fiebre, se instaura ictericia (100% de los casos) y puede aparecer insuficiencia hepática o renal con proteinuria (90%) y agravamiento de la diatesis hemorrágica, con epistaxis abundantes, gingivorragia, punteado hemorrágico en el paladar blando y hematemesis de sangre negra y coagulada (vómito negro) (20% de casos). Un signo clínico clásico es la existencia de bradicardia relativa a pesar de la fiebre elevada (signo de Faget). Al inicio existe leucopenia con neutropenia. Los restantes parámetros bioquímicos traducen sólo la existencia de fallo orgánico único o múltiple (generalmente hepático o renal) y deshidratación (alteraciones iónicas y del equilibrio acidobásico).

La fiebre amarilla tiene tres etapas:

- Etapa 1 (infección): son comunes el dolor de cabeza, dolores musculares y articulares, fiebre, sofoco, inapetencia, vómito e ictericia. Después de aproximadamente 3 a 4 días, a menudo los síntomas desaparecen brevemente.
- Etapa 2 (remisión): la fiebre y otros síntomas desaparecen. La mayoría de las personas se recupera en esta etapa, pero otras pueden empeorar en cuestión de 24 horas.
- Etapa 3 (intoxicación): se presentan problemas con muchos órganos. Esto puede incluir insuficiencia hepática, renal y cardíaca, trastornos hemorrágicos, convulsiones, coma y delirio.

Los síntomas pueden abarcar:

- arritmias
- hemorragias
- Coma
- Oliguria o anuria
- Delirio
- Fiebre
- cefalea
- Ictericia
- mialgias
- Cara, lengua y ojos rojos
- Convulsiones
- Vómitos
- hematemesis

DIAGNOSTICO

El diagnóstico en zonas endémicas suele establecerse a partir de los datos clínicos. La confirmación del diagnóstico requiere la demostración de un ascenso al cuádruple en el título de anticuerpos en un paciente sin historia reciente de vacunación frente a la fiebre amarilla y si se han podido excluir reacciones cruzadas frente a otros flavivirus, o la demostración del virus de la fiebre amarilla, sus antígenos o genoma en tejidos, sangre o líquidos biológicos.

TRATAMIENTO

No existe tratamiento eficaz para la fiebre amarilla, justificando la importancia de la vacunación. En los casos graves está indicado el tratamiento sintomático y de soporte, particularmente la rehidratación y el control de posible hipotensión. La mortalidad global es del 5% en poblaciones indígenas de regiones endémicas, aunque en los casos graves, en epidemias o entre poblaciones no indígenas, hasta el 50% de los pacientes pueden fallecer. Ciertos casos resultan en insuficiencia renal aguda por lo que la diálisis es importante para el tratamiento renal.

FIEBRE HEMORRÁGICA VENEZOLANA

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

A partir de Septiembre de 1989, empezaron a consultar al hospital Dr. Miguel Oraá de Guanare (Edo. Portuguesa), pacientes en su mayoría agricultores procedentes del municipio Guanarito de esta entidad federal, con manifestaciones clínicas caracterizadas por fiebre, postración, cefalea, odinofagia y manifestaciones hemorrágicas diversas (gingivorragias, hematemesis, epistaxis), seguido en muchos casos por manifestaciones neurológicas, los cuales fallecieron en estado catalogado como shock séptico. De las dos primeras víctimas de la afección, se tomaron muestras de autopsia para la investigación etiológica, aislando un agente viral que para el momento no se pudo identificar.

En Octubre de ese mismo año, se desarrolló por primera vez en Venezuela, una severa epidemia de dengue hemorrágico causado por los virus dengue tipos 1, 2 y 4 con predominio del serotipo 2. Ante la evidencia etiológica de dengue hemorrágico en vastas áreas del país, inicialmente se atribuyeron las muertes ocurridas en el Edo. Portuguesa a esta etiología. Con la declinación de la epidemia de dengue hemorrágico en Abril de 1990, siguieron ingresando casos similares a los antes descritos en el hospital Dr. Miguel Oraá, pero estos pacientes tenían características epidemiológicas muy particulares, entre las que señalan: el grupo etario predominante entre los 14 y los 49 años, sexo masculino de ocupación agricultores y procedentes del municipio Guanarito, lo cual llevó a reiniciar los estudios del agente etiológico en el Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel". Los estudios de laboratorio descartaron agentes infecciosos como: dengue, fiebre amarilla, hepatitis virales, leptospirosis, rickettsiosis, etc.; pero había evidencias del aislamiento viral en cultivos celulares a partir de la sangre y tejidos de las víctimas de la enfermedad. En Febrero de 1991 en Yale Arbovirus Research Unit de la Universidad de Yale EUA se identificó el virus aislado como un nuevo miembro de la familia Arenaviridae Complejo Tacaribe, al que se le dió el nombre de "Virus Guanarito" y a la entidad nosológica resultante como Fiebre Hemorrágica Venezolana (FHV). De acuerdo al clasificador internacional de enfermedades (CIE) la FHV le corresponde CIE 10A86.1

En los años siguientes, los estudios ecológicos, virológicos y en animales de experimentación permitieron identificar al *Zygodontomys brevicauda* como el roedor reservorio natural del virus Guanarito, el cual tiene una amplia distribución geográfica en los Llanos centrooccidentales de Venezuela donde la población rural puede ser afectada por la enfermedad. Estos estudios también permitieron la identificación de nuevos agentes virales tales como el virus Pirital (familia Arenaviridae) y el Caño Delgadito (familia Bunyaviridae, género Hantavirus) que afectan los roedores de la especie *Sigmodon alstoni*. Hasta el presente no se han implicado a estos virus como agentes patógenos para el humano. Los estudios ecológicos permitieron mejorar el conocimiento sobre la diversidad de especies de roedores existentes y sus hábitats naturales en estas regiones.

Los estudios epidemiológicos retrospectivos indican que posiblemente el virus Guanarito ha existido en la población de roedores por muchos años, sin embargo antes de 1989 los casos de FHV pueden haber ocurrido en forma esporádica posiblemente debido a la baja concentración de habitantes en el medio rural del municipio Guanarito, estado Portuguesa. La incorporación de nuevas tierras a la actividad agrícola y el incremento de la migración al medio rural produjeron los cambios ecológicos favorables para el aumento de la población de roedores silvestres y como consecuencia se incrementó el riesgo humano para adquirir la infección por patógenos transmitidos por roedores y cambios en el patrón epidemiológico de las enfermedades tales como se ha observado con la FHV.

CARACTERÍSTICAS Y DISTRIBUCIÓN DEL ROEDOR

RESERVORIO DE LA FIEBRE HEMORRÁGICA VENEZOLANA

El arenavirus Guanarito está distribuido en los Llanos centro-occidentales del país donde es prevalente el *Zygodontomys brevicauda* (Zb), o ratón de la caña de azúcar. Esta especie está clasificada dentro del orden Rodentia, género *Zygodontomys* y puede distinguirse de otras especies por una combinación de características morfológicas. La variación de caracteres cualitativos revela divergencia de poblaciones y patrones de distribución geográfica. El rango de Distribución del Zb se extiende desde el litoral del Pacífico al este de Costa Rica, cruzando Panamá, Colombia, Venezuela y las Guayanas al norte de Brasil.

Los estudios de distribución geográfico del virus Guanarito en Venezuela demuestran que su hospedero natural el Zb está ampliamente distribuido en los Llanos centro-occidentales de Venezuela. El virus Guanarito circula en los estados Portuguesa, Barinas, Guárico, Cojedes y Apure; en los tres primeros estados se han identificado casos confirmados de FHV, considerándole dentro del área endémica de esta enfermedad y los estados Cojedes y Apure representan áreas de riesgo.

DISTRIBUCIÓN DE ÁREAS ENDÉMICAS Y DE RIESGO DE LA FIEBRE HEMORRÁGICA

VENEZOLANA

Otras especies de roedores presentes en la región de los Llanos son: *Sigmodon alstoni (Sa)*, *Ratus ratus*, *Proechimys guairae*, *Orizomys fulvescens* y *Heteromys anomalus*. Estas especies son susceptibles a la infección por virus Guanarito, pero son hospederos finales, por lo tanto tienen poca importancia en la transmisión del virus al humano.

Hábitat Natural del *Zygodontomys brevicauda*

El Zb habita en sabanas, matorrales espinosos, arbustales, pastizales, campos agrícolas y otros tipos de hábitats naturales abiertos, en América Central y del Sur. Pueden encontrarse en elevaciones por debajo de los 100 mts y hasta 1.300 mts de altitud. Tiene hábitos nocturnos estrictamente terrestres y aparentemente omnívoros, se reproducen durante todo el año a pesar de la dramática estacionalidad de las lluvias.

El Zb junto con el Sa son las especies de roedores más abundantes en la región de los Llanos centro-occidentales, se encuentran asociados con una gran variedad de hábitats, sin embargo ellos son especialmente abundantes en campos de cultivo de maíz, sorgo, algodón y en la maleza que bordea los cultivos. La densidad poblacional de las especies varía entre los tipos de hábitat o las diferentes categorías de cultivo por ejemplo, los cultivos de subsistencia proporcionan el hábitat ideal para ciertas especies de roedores porque con frecuencia ofrecen una amplia variedad de frutas, semillas y están cerca de fuentes de agua. El hábitat a lo largo de carreteras, caminos y bordes de cultivo también son ideales para el refugio de una diversidad de especies, pero en especial para Zb y Sa, mientras que los espacios peridomésticos son dominados por *Ratus ratus*.

La densidad poblacional presenta fluctuaciones estacionales típicas con un incremento durante la estación de sequía, alcanzando máximos niveles al final de la estación, luego disminuye durante la estación de lluvia con desaparición casi total. La densidad de población de Zb también presenta fluctuaciones cíclicas significativas alcanzándose una máxima densidad poblacional cada 4-5 años las cuales se correlacionan con los ciclos endémicos y epidémicos de la FHV.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA FIEBRE HEMORRÁGICA VENEZOLANA

La FHV desde emergencia en el año 1989 hasta Diciembre del 2005 se ha registrado 576 casos con 132 defunciones, reflejando una letalidad del 23% en el periodo. Hasta el año 2005 se han producido tres brotes epidémicos con un incremento en el número de casos en cada brote y acortamiento de los períodos inter-epidémicos. La población mayormente afectada es de 15-49 años de edad, sexo masculino y ocupación agricultor.

La procedencia de los casos en su totalidad está relacionada con el área rural, siendo pobladores de esta zona o personas que han incursionado en la misma antes de enfermar. Los municipios del estado Portuguesa con mayor ocurrencia de casos son: Guanarito, Papelón, Guanare, San Genaro de Boconcito y Esteller. En el estado Barinas los municipios más afectados: Rojas, Sosa, Alberto Arvelo y Obispo

Los estudios sobre los mecanismos de transmisión indican que los arenavirus se transmiten al hombre por exposición a las excreciones y secreciones de roedores infectados (orina, heces, saliva o sangre). La infección ocurre por penetración del virus a través de aerosoles de polvo contaminados, mordeduras, excoriaciones u otras soluciones de continuidad de la piel.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA FIEBRE HEMORRÁGICA VENEZOLANA

SIGLOS Y SÍNTOMAS INICIALES

La Fiebre Hemorrágica Venezolana tiene un comienzo insidioso, con manifestaciones inespecíficas, pudiéndose distinguir dos (2) fases, una primera fase entre el inicio y el cuarto día de evolución del cuadro en la cual paciente presenta:

- Fiebre
- Malestar general.
- Cefalea.
- Artralgias.
- Mialgias
- Vómito
- Diarrea
- Leucopenia y trombocitopenia con valores cercanos a lo normal (3er día)

Luego en el curso de la enfermedad a partir del cuarto día se pueden agregar al cuadro clínico:

- Petequias
- Equimosis
- Leucopenia y trombocitopenia acentuada
- Gingivorragia y/o epistaxis fundamentalmente.
- Dolor abdominal principalmente en epigastrio y en el hipocondrio derecho, puede haber distensión abdominal.
- Toque del estado neurológico: irritación, agitación, agresividad, y también puede Observarse temblor fino en las extremidades superiores.

En los pacientes que cursan con una evolución tórpida hacia la gravedad las manifestaciones clínicas se hacen más severas pudiéndose observar:

- Sangramiento por los sitios de venopunción.
- Tos, taquipnea, tiraje, distres respiratorio o signos de dificultad respiratoria.
- Hemorragias profusas por orificios naturales.
- Hematemesis, melena, metrorragia, convulsiones tónico clónicas generalizadas, estupor, coma y se puede producir el fallecimiento del paciente.

FISIOPATOLOGÍA Y RESPUESTA INMUNE

Los mecanismos mediante los cuales se produce la enfermedad y su control en el humano, tanto por el virus Guanarito como por los otros arenavirus, son en gran parte desconocidos. Investigaciones realizadas en pacientes con FHA y con Fiebre de Lassa han revelado la patogénesis de la infección por los arenavirus se atribuye al daño directo del virus sobre el sistema sanguíneo. Los estudios clínicos y experimentales demuestran que los arenavirus se multiplican en las células en el tejido linfoide causando viremia prolongada, producen efecto citopático directo en macrófagos y polimorfonucleares, lo que resulta en la activación de factores plasmáticos y alteración de la permeabilidad capilar. Otros mecanismos pueden contribuir a la patogénesis de la enfermedad, por ejemplo en pacientes con FHV y FHA se encuentran altos niveles de interferón, demostrando una correlación entre estos títulos y la evolución de la enfermedad, pero sin establecerse aún el papel que desempeña en el daño tisular.

Durante el proceso infeccioso en la FHA se produce una profunda alteración del funcionamiento de las poblaciones de linfocitos B, subpoblaciones CD4 y CD8; estas anormalidades desaparecen durante la convalecencia, alrededor de la 5ta semana, periodo durante el cual comienza a detectarse la respuesta inmune humoral específica para estos virus. La respuesta inmune humoral en las arenavirosis Sudamericanas tienen las siguientes características: los anticuerpos FC o los fluorescentes aparecen 3 a 4 semanas después del inicio de la enfermedad mientras que los anticuerpos neutralizantes requieren 2 a 6 meses para alcanzar niveles significativos.

Estudios histopatológicos en pacientes fallecidos por FHA, FHV y Fiebre de Lassa demuestran una vasocongestión generalizada con hemorragias múltiples en la mucosa gastrointestinal, útero, corazón y otros órganos y tejidos.

Estudios microscópicos en casos de FHA demuestran necrosis tubular y papilar en riñón, necrosis de hepatocitos y pocas alteraciones en el sistema nervioso central. También se observan alteraciones importantes, la médula ósea con depresión de eritroblastos, extensa necrosis de la pulpa esplénica y en las áreas cortical y paracortical de los ganglios linfáticos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la FHV puede establecerse usando los siguientes criterios: historia epidemiológica, signos y síntomas iniciales y alteraciones hematológicas, considerándose como diagnóstico diferencial otras fiebres hemorrágicas tales como: dengue, fiebre amarilla, hepatitis, leptospirosis, fiebre tifoidea, fiebre hemorrágica con síndrome renal etc.

El diagnóstico etiológico específico de FHV puede realizarse mediante el aislamiento e identificación del virus en cultivos celulares o la amplificación parcial del ARN viral por la técnica de transcripción reversa y reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR). El método más utilizado es el aislamiento viral en cultivo de células Vero-E6; el virus Guanarito puede identificarse por Inmunofluorescencia indirecta, (IFI), utilizando líquido ascítico hiperinmune contra el virus. El virus puede aislarse a partir de suero, sangre o tejidos en los casos fatales.

El diagnóstico serológico se realiza por la determinación de anticuerpos clase específicas tipo IgG e IgM para el virus Guanarito utilizando la técnica de Inmunofluorescencia indirecta cuantitativa (IFI) o ensayo inmunoenzimático ELISA.

TRATAMIENTO ANTIVIRAL

La FHV no tiene actualmente un tratamiento específico, siendo necesario establecer un manejo de soporte fundamentado en las características clínicas y las alteraciones hematológicas de la enfermedad tales como: corrección de líquidos y electrolitos, expansores plasmáticos y derivados sanguíneos y otros que el paciente requiera. En la actualidad se diseña un protocolo clínico terapéutico de Ribavirina para demostrar su eficacia en los pacientes con FHV. La Ribavirina ha tenido actividad antiviral contra el virus Junin y Guanarito in vitro.

También se ha demostrado efectividad antiviral de esta droga el tratamiento de una infección por virus Sabia.

MANEJO CLÍNICO EN PACIENTES HOSPITALIZADOS

- Hidratación oral si el paciente lo tolera.
- Hidratación parenteral si es necesario, ajustándola según su peso corporal, preferiblemente con soluciones isotónicas al 0,9 % o soluciones de Ringer. Agregar soluciones glucosadas, según la necesidad de cada paciente, sería recomendable evitar el uso de soluciones endovenosas tipo solucel (R), por sus efectos colaterales sobre la función plaquetaria.
- Administración endovenosa (EV.) de concentrado globular en caso de hemoglobina(HB), menor a 9grs%, o de acuerdo a criterio médico
- Administración endovenosa de plasma fresco congelado (10 ml x Kg. de peso corporal), en pacientes con alteración severa del TP, TPT o de acuerdo a criterio médico
- Administración endovenosa de concentrado plaquetario en pacientes con trombocitopenia menor a 50.000 x mm³, 1 unidad x cada 10 Kg. de peso corporal o de acuerdo a criterio médico.
- Administración endovenosa de sangre completa en pacientes con Hb menor 9 gr. % mas trombocitopenia inferior a 50.000 y/o alteraciones severas del TP o TPT o de acuerdo a criterio médico.
- Administración de protectores gastrointestinales vía oral (sufalcrato) 10 cc tres veces al día (TID) media hora antes de cada comida y antes de dormir.

PRUEBAS DE LABORATORIO EN EL INGRESO Y EVOLUCIÓN DEL PACIENTE

- Hematología completa (diaria).
- Recuento plaquetario (diaria)
- Tiempo de protrombina y (TP) al ingreso y al haber sangramiento.
- Tiempo de tromboplastina total (TPT) (diaria).
- Transaminasa Glutámico Oxaloacetica (TGO) (cada 48 horas)
- Transaminasa Glutámico piruvica (TGP) (cada 48 horas).
- Velocidad de sedimentación globular (VSG) (al ingreso). Fiebre Hemorrágica Venezolana Manual 27
- Proteínas totales y fraccionadas (cada 48 horas).
- Uroanálisis (cada 48 horas).
- Glicemia (cada 48 horas).
- Urea y Creatinina (cada 48 horas).
- Bilirrubina total y fraccionada (cada 48 horas).
- Fibrinógeno y Amonio solo al ingreso (cada 48 horas)
- Rx de Tórax (al ingreso).
- Gasometría arterial sobre la base de criterio clínico.

- Eco abdominal de presentarse alteración hepática renal o ascitis.
- Toma de muestras para estudios virológicos y serológicos de acuerdo al siguiente cronograma: al ingreso, 3er día y al egreso (ver capítulo diagnostico)

CRITERIOS DE EGRESO

- Hospitalización hasta el decimoquinto día de evolución de la enfermedad.
- Ausencia de manifestaciones clínicas.
- Normalización de parámetros de laboratorio.
- Toma de muestra de suero antes del egreso.

HANTAVIRUS

CARACTERÍSTICAS COMUNES DEL GÉNERO HANTAVIRUS

- Tienen reservorio natural en roedores.
- La infección ha sido descrita como un cuadro febril al que se asocian fenómenos hemorrágicos con alteraciones renales y en otros casos manifestaciones clínicas respiratorias.
- Se atribuye a cada hantavirus una especie de roedor como reservorio principal, pero se ha demostrado que un mismo hantavirus puede infectar diferentes especies de roedores y que una misma especie de roedor puede resultar infectada por varios hantavirus

MECANISMO DE TRANSMISIÓN

La transmisión del virus se realiza fundamentalmente por vía respiratoria, mediante la inhalación de aerosoles contaminados con saliva, orina y heces. La mordedura es otro mecanismo de transmisión, así como la ingesta de alimentos contaminados.

La incidencia por edad y sexo de las infecciones por hantavirus se encuentra directamente relacionada con la práctica de actividades rurales y con el contacto directo con roedores. La enfermedad aparece con mayor frecuencia entre personas de 20 a 30 años y son poco frecuentes los casos en niños menores de 10 años. La infección afecta a personas de ambos sexos aunque la prevalencia entre varones es mayor.

La posibilidad de transmisión de persona a persona no ha sido demostrada, aún cuando hay evidencias de contacto interhumano.

ENTORNOS EPIDEMIOLÓGICOS

Se pueden diferenciar tres entornos epidemiológicos:

- Entorno rural: dentro del tipo rural los reservorios varían en función de la región geográfica. Los casos clínicos rurales aparecen durante todo el año, pero existen picos estacionales, que coinciden con un incremento del número de roedores infectados y por lo tanto hay mayor frecuencia de contacto entre roedores y humanos. Este mayor contacto viene dado en función de la actividad sexual de los roedores y de la búsqueda de alimento, además de coincidir con las temporadas de siembra, cosechas agrícolas y las variaciones cíclicas en las poblaciones de roedores.
- Entorno urbano: viene dado por la circulación durante todo el año de ciertos virus del género Hantaan, tal como el virus Seoul, cuyo reservorio principal son los roedores del género *Rattus rattus*. Los casos urbanos han sido esporádicos y no ha sido fácil demostrar la existencia de enfermedad humana.
- Animales de experimentación: los casos clínicos que aparecen como consecuencia de la transmisión a partir de estos animales, se diagnostican habitualmente en trabajadores de laboratorio que están en contacto directo con diferentes especies de roedores.

RESERVORIOS DE LOS HANTAVIRUS

Los roedores infectados por hantavirus eliminan virus por orina, heces y saliva, siendo la mordedura otro mecanismo de transmisión, así como la ingesta de alimentos contaminados, especialmente bebidas enlatadas

En Venezuela el reservorio es el *Sigmodon aistoni*.

CLÍNICA:

Fiebre Hemorrágica con Síndrome Renal (FHRS)

Es un cuadro clínico de evolución severa y es causado por distintos hantavirus antigenéticamente indistinguibles del virus Hantaan :

- Virus Hantaan (Corea)
- Virus Seoul (Corea)
- Virus Dobrava-Belgrado (Eslovenia)
- Virus Puumala (Finlandia)

El período de incubación es de dos a tres semanas. Las características clínicas y fisiopatológicas han sido agrupadas en cinco fases evolutivas: fase febril, fase hipotensiva, fase oligúrica, fase diúrica y fase convaleciente

- **Fase febril:** dura de tres a siete días. El paciente presenta fiebre de 40°C, escalofríos, malestar general, debilidad, anorexia, cefalea, vértigos y dolor retro-ocular. También se puede presentar dolor abdominal intenso, dolor de espalda y en la región renal. Se evidencian los primeros síntomas hemorrágicos conjuntivales y petequias diseminadas en axilas, cuello, cara, paladar blando y tórax anterior.
- **Fase hipotensiva:** puede durar desde unas horas hasta dos días. Se presenta con taquicardia, hipotensión, náuseas, vómitos, disminución de la conciencia, confusión y hemorragias capilares. Hay además proteinuria, hematuria, elevación de la urea y de la creatinina séricas.
- **Fase oligúrica:** dura de tres a siete días. Hay hipertensión causada por hipervolemia debido a la oliguria. Aparecen hepistaxis, hemorragias cerebrales, conjuntivales, digestivas, genitales y púrpura. La muerte se puede producir debido al daño vascular y el shock agudo.
Fase diurética: dura de días a semanas. Se observa un alto volumen de orina.
- **Fase convaleciente:** dura de dos a tres meses. La mortalidad por esta enfermedad es del 5 al 15 %.

Los hallazgos de laboratorio en la Fiebre Hemorrágica con Síndrome Renal son :

- Leucocitosis de 20 – 40.000 cel/ml, con mielocitos y metamielocitos (3º a 4º día)
- Linfocitosis en la convalecencia con eosinofilia en la 3ª semana (5%). 5 a 25% de linfocitos atípicos.
- Hemoconcentración
- Velocidad de sedimentación globular aumentada
- Trombocitopenia: < 100.000/mm³
- Tiempo de sangría elevado
- Aumento de la fragilidad vascular: 75% de los casos
- Tiempo de protrombina normal

Se debe realizar diagnóstico diferencial de la Fiebre Hemorrágica con Síndrome Renal con las siguientes entidades clínicas:

- Dengue hemorrágico
- Fiebres hemorrágicas suramericanas
- Fiebre Amarilla
- Leptospirosis
- Malaria
- Púrpura trombocitopénica complicada
- Rickettsiosis
- Ehrlichiosis

El manejo de la Fiebre Hemorrágica con Síndrome Renal debe incluir:

- Ingreso temprano a un centro hospitalario
- Medidas de soporte adecuadas
- Control de la diuresis y manejo hídrico estrictos
- Monitoreo hidroelectrolítico
- Control de presión arterial
- Antibiototerapia

No existe un tratamiento eficaz para la infección por hantavirus

Síndrome Pulmonar por Hantavirus (HSP) y Virus Caño Delgado

Se inicia con un cuadro febril acompañado de mialgias, cefalea, tos, náuseas, vómitos, respiración entrecortada, síntomas intestinales, taquipnea y taquicardia. Se evidencia trombocitopenia, neutrofilia, hematocrito elevado, presencia de linfocitos atípicos y discreta microhematuria. Hay presencia de infiltrados pulmonares intersticiales bilaterales que conllevan a un derrame pleural y daño capilar localizado exclusivamente en los pulmones. Se observa el desarrollo de edema pulmonar progresivo con hipoxia e hipotensión severa y se produce un aumento de la permeabilidad capilar. Los pacientes fallecen al cabo de siete días debido al shock séptico e hipovolémico y a las complicaciones cardíacas que se producen. La mortalidad es elevada, entre 40 al 70 %

Entre los mecanismos de patogénesis del HSP caben señalar el síndrome de daño capilar, que afecta principalmente los pulmones y que trae como consecuencia la salida de plasma hacia los espacios y tejidos extravasculares, acompañado de hemoconcentración y trombocitopenia, lo cual puede conducir a la hipotensión y al shock. En el HSP los tejidos pulmonares demuestran infiltración de linfocitos T tipo CD4+ y CD8+, además de edema alveolar pero con

una relativa arquitectura tisular intacta. El número de células productoras de linfoquinas tales como interferón gamma interleuquinas 2 y 4 (IL-2 e IL-4), factor de necrosis tumoral , es significativamente mayor en pacientes con HSP que en pacientes controles normales. Un alto número de células productoras de citoquinas fue también detectada entre las células sanguíneas mononucleares periféricas.

Se debe realizar diagnóstico diferencial con las siguientes entidades clínicas:

- Infección respiratoria aguda
- Influenza
- Neumonía neumocócica
- Sepsis respiratoria complicada
- Parvovirosis
- Tuberculosis

El manejo del Síndrome Pulmonar por Hantavirus debe incluir:

- Ingreso temprano a la unidad de cuidados intensivos
 - Uso de agentes inotrópicos (Dobutamida)
 - Manejo hídrico cuidadoso (No usar diuréticos de asa)
 - Uso de catéter de Swan-Ganz
 - Ventilación mecánica
 - Monitoreo constante
- Saturación de oxígeno
Balance hidroelectrolítico
Presión arterial
- Antibiototerapia: Doxiciclina, Ceftrixone o Ampicilina-Sulbactam

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO DE LAS FIEBRES HEMORRÁGICAS POR HANTAVIRUS.

Aislamiento viral

El diagnóstico etiológico específico para los Hantavirus puede hacerse mediante el aislamiento e identificación del agente viral a partir de muestras serológicas tomadas durante la fase aguda de la enfermedad, es decir, de 3 a 7 días del inicio del cuadro clínico o a partir de sangre y tejidos en los casos fatales. La utilización de líneas celulares, tales como células Vero E-6 y posterior aplicación de la técnica de Inmunofluorescencia Indirecta (IFI), empleando anticuerpos policlonales específicos contra los Hantavirus, tanto de la Fiebre Hemorrágica con Síndrome Renal (FRS) como del Síndrome Pulmonar (HSP), permite confirmar el diagnóstico

PCR

Mediante la amplificación parcial del ARN viral por la técnica de reacción en cadena de la polimerasa, utilizando transcriptasa reversa (RT-PCR) y utilizando primers genéricos y específicos para Hantavirus, se puede lograr un diagnóstico confirmatorio.

Serología

También se usa la detección de anticuerpos clase específicos tipo Ig M e Ig G en muestras de suero recolectadas en la fase aguda tardía y fase convaleciente de la enfermedad, es decir, a los 15 y 30 días, utilizando la técnica de IFI cuantitativa o el ensayo inmunoenzimático ELISA, para la detección de anticuerpos clase específicos tipo Ig M e Ig G

CASOS HUMANOS POR HANTAVIRUS EN VENEZUELA

- Fiebre Hemorrágica con Síndrome Renal: Municipio Guanarito, Estado Portuguesa, Septiembre de 1993. Confirmado por serología mediante la detección de anticuerpos clase específicos tipo Ig G por IFI cuantitativa.
- Síndrome Pulmonar por Hantavirus: El Tigre, Estado Anzoátegui, Julio de 1999. Confirmado por serología mediante la detección de anticuerpos clase específicos tipo Ig M e Ig G, por las técnicas de IFI cuantitativa y ELISA.

A pesar de haberse confirmado la circulación de hantavirus, asociados a procesos hemorrágicos con síndrome renal y síndrome pulmonar por detección serológica de anticuerpos en el laboratorio de aislamiento viral del INHRR, no ha sido posible lograr el aislamiento en humanos de alguno de estos agentes virales, debido básicamente a la ausencia de criterios para el diagnóstico diferencial a partir de las evidencias clínicas, fase aguda, historia y antecedentes epidemiológicos del paciente, toma de muestra adecuada y en cantidad suficiente, conservación en función de la cadena de frío y transporte en hielo seco de las muestras enviadas para diagnóstico. Esto determina que cuando las

mismas ingresan al laboratorio, sean inadecuadas para el aislamiento, identificación y caracterización de estos agentes virales.

Grupos de riesgo

Los grupos de alto riesgo para la infección por Hantavirus son :

- Personas que desarrollan actividades en el campo tales como:

Agricultores

Ganaderos

Leñadores

Zoólogos

Guardias Forestales

- Empleados de empresas de desratización

- Personas que trabajan en el control de roedores

- Personal de Laboratorio que trabaje con estos virus

- Personal de Bioterio