

XXXI ZOONOSIS VIRALES

DUANE J. GUBLER, SC.D.

JAMES W. LE DUC, PH.D.

Las zoonosis son enfermedades humanas causadas por patógenos que son parásitos habituales de otros animales. Los huéspedes naturales de los virus zoonóticos no suelen ser afectados por los patógenos. La infección en humanos y otros animales puede ser asintomática o causar una enfermedad que va desde un síndrome viral inespecífico hasta una enfermedad hemorrágica severa potencialmente fatal o una encefalitis.

Existen alrededor de 535 virus zoonóticos conocidos, que pertenecen a ocho familias taxonómicas.¹ Solo alrededor de 120 de estos virus parecen causar enfermedad en humanos [*ver tabla 1*]. Puede obtenerse información sobre estas y otras zoonosis virales en los Centros para el Control y Prevención de las Enfermedades en los EUA (404-639-1075).

Tabla 1 Zoonosis virales importantes que causan enfermedad humana

<i>Familia/virus</i>	<i>Vector</i>	<i>Huésped vertebrado</i>	<i>Ecología</i>	<i>Enfermedad en humanos</i>	<i>Distribucion geografica</i>	<i>Epidemias</i>
Togaviridae						
Chukungunya*	Mosquitos	Humanos, primates	U ⁺ ,S,R	ESF	Africa,Asia	SI
Ross River*	Mosquitos	Humanos marsupiales	R ⁺ ,S,U	ESF	Australia, Pacífico sur	SI
Mayaro*	Mosquitos	Aves	R ⁺ ,S,U	ESF	Sudamérica	SI
O'nyong-nyong*	Mosquitos	?	R	ESF	Africa	SI
Sindbis	Mosquitos	Aves	R	ESF	Asia,Africa, Australia, Europa, América	SI
Encefalitis equina del este	Mosquitos	Aves	R	ESF,ME	América	SI
Encefalitis equina del oeste	Mosquitos	Aves, conejos	R	ESF,ME	América	SI
Encefalitis equina de Venezuela	Mosquitos	Roedores	R	ESF,ME	América	SI
Bosque de Barmah*	Mosquitos	?		ESF	América	SI
Flaviviridae						
Dengue 1-4*	Mosquitos	Humanos, primates	U ⁺ ,S,R	ESF,FH	En todo el mundo en los trópicos	SI
Fiebre amarilla*	Mosquitos	Humanos, primates	R ⁺ ,S,U	ESF,FH	Africa, Sudamérica	SI
Enfermedad del bosque de Kyasanur*	Garrapatas	Primates, roedores, camellos	R	ESF,FH,ME	India, Arabia Saudita	NO
Fiebre hemorrágica de Omsk	Garrapatas	Roedores	R	ESF,FH	Asia	NO

Encefalitis japonesa	Mosquitos	Aves	R ⁺ ,S	ESF,ME	Asia	SI
Encefalitis del Valle Murray	Mosquitos	Aves	R	ESF,ME	Australia	SI
Rocio	Mosquitos	Aves	R	ESF,ME	Sudamérica	SI
Encefalitis de San Luis	Mosquitos	Aves	R ⁺ ,S,U	ESF,ME	América	SI
Encefalitis del oeste del Nilo	Mosquitos	Aves	R ⁺ ,S,U	ESF,ME	Asia,Africa	SI
Encefalitis por garrapatas	Garrapatas	Roedores	R	ESF,ME	Europa,Asia	NO
Bunyaviridae						
Fiebre de la mosca de arena*	Mosca de arena	?	R	ESF	Europa,Africa, Asia,Africa	SI
Fiebre del valle Rift	Mosquitos	?	R	ESF,FH,ME	Norteamérica	NO
Encefalitis de la Crosse	Mosquitos	Roedores	R ⁺ ,S	ESF,ME	Norteamérica, Europa,Asia	SI
Encefalitis de California	Mosquitos	Roedores	R	ESF,ME	Europa,Asia, Africa	SI
Fiebre hemorrágica de Crimea-Congo*	Garrapatas	Roedores	R	ESF,FH	Centro y Sudamérica	SI
Oropouche*		?	R ⁺ ,S,U	ESF	Asia,Europa	SI
Fiebre hemorrágica con síndrome renal	Flebotomos	Roedores	R,S	ESF,FH	Estados Unidos,Centro y Sudamérica	SI
		Roedores	R	ESF,FH		SI
Síndrome pulmonar por hantavirus						
Arenaviridae						
Fiebre de Lassa		Roedores	R	ESF,FH	Africa	SI
Fiebre hemorrágica de Venezuela		Roedores	R	ESF,FH	Venezuela	SI

Fiebre hemorrágica de Bolivia		Roedores	R	ESF,FH	Bolivia	SI
Fiebre hemorrágica de Argentina		Roedores	R	ESF,FH	Argentina	SI
Filoviridae						
Ebola	?	?	R	ESF,FH	Africa	SI
Marbug	?	?	R	ESF,FH	Africa	SI
Rabdoviridae						
Rabia		Murcielagos,perros, mapaches	R,S,U	ESF,ME	Global	NO

*Arbovirus que producen viremia humana significativa.
 *El área más importante.
 ESF- enfermedad sistémica febril, FH-fiebre hemorrágica, ME-meningoencefalitis, R-rural, S-suburbana, U-urbana

Trasmisión de los virus zoonóticos

Las zoonosis virales se transmiten en varias formas, pero el contacto directo y la mordedura de un artrópodo hematófago (chupador de sangre) son las más comunes. La transmisión por contacto directo suele consistir en una mordedura por el animal reservorio infectado o manejo de sus tejidos o de material contaminado por sus líquidos corporales. Los virus suelen replicarse en los tejidos del huésped reservorio y la transmisión ocurre por fomites o contacto directo entre los huéspedes o entre el huésped reservorio y los humanos. Son ejemplos las fiebre hemorrágicas causadas por roedores.²

La mayoría de las zoonosis virales requieren de un artrópodo hematófago para la transmisión entre los huéspedes o a los humanos.³ Los mosquitos son los vectores más importantes, seguido de garrapatas, jejenes y los flebotomos. Los virus transmitidos por vectores se denominan arbovirus y se mantienen en ciclos complejos de vida que incluyen a un huésped vertebrado primario no humano y a un vector artrópodo primario [ver figura 1]. Los virus generalmente permanecen sin detectarse hasta que los humanos entran en el foco enzoótico natural o el virus escapa del ciclo primario a través de un vector secundario o un huésped vertebrado. Los humanos y los animales domésticos suelen afectarse solo después de que el virus es traído hacia el ambiente peridoméstico por un vector puente y por lo general se les considera huéspedes terminales porque aunque se enferman no desarrollan una viremia significativa como para infectar a otros vectores, por lo que no contribuyen al ciclo de transmisión. Sin embargo, existen excepciones y el dengue, la fiebre amarilla, el chikungunya y la infección por virus de

Ross River son zoonosis transmitidas por vectores en las que los humanos con viremia pueden contribuir al ciclo de transmisión [ver tabla 1].

Figura 1
Ciclo de mantenimiento del arbovirus.

El vector artrópodo suele infectarse cuando ingiere el virus mientras se alimenta de la sangre de un animal virémico. El virus se replica en los tejidos del artrópodo e infecta las glándulas salivales. El artrópodo transmite el virus a un nuevo huésped cuando inyecta la saliva infectada al morderlo. El periodo de incubación extrínseca (tiempo entre la ingestión y la transmisión del virus) suele ser de 8 a 12 días, dependiendo de los factores ambientales, el virus y las especies vectores.⁴ Para algunas zoonosis virales se desconocen los ciclos de mantenimiento natural y los modos de transmisión. Por lo tanto, es importante obtener una historia de los pacientes, incluyendo los viajes locales y al extranjero recientes y la posible exposición ocupacional o por recreación.

Fiebres hemorrágicas

Las fiebres hemorrágicas son enfermedades que suelen ser causadas por virus y que con frecuencia producen hemorragia extensa en humanos.

El diagnóstico específico por laboratorio de las fiebres hemorrágicas suele requerir de pruebas serológicas especiales como hemaglutinación-inhibición, fijación de complemento y pruebas de neutralización, en muestras pareadas tomadas durante las fases aguda y de convalecencia de la enfermedad. En general se usan ensayos de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA) para detectar anticuerpos de inmunoglobulina M (IgM) o inmunoglobulina G (IgG) específicos contra el virus. Algunos virus [ver tabla 1] producen viremia y pueden aislarse o detectarse por reacción en cadena de la polimerasa en el suero en la fase aguda. Los virus también pueden aislarse y detectarse por RCP o inmunohistoquímica en los tejidos de autopsia.

VIRUS DE LA FAMILIA FLAVIVIRIDAE

Dengue

Serología El complejo del virus del dengue (familia Flaviviridae, género *Flavivirus*) consiste en cuatro serotipos antigénicamente relacionados (DEN-1, DEN-2, DEN-3 y DEN-4). Existe gran reacción cruzada en la reactividad a las pruebas serológicas, pero no inmunidad protectora duradera cruzada en los humanos, la protección cruzada entre los serotipos del virus dura solo algunos meses. Por lo tanto, los individuos pueden tener hasta cuatro infecciones por dengue durante su vida, una por cada serotipo.⁵

Epidemiología La epidemiología de los cuatro serotipos de dengue es semejante.⁵ Todos tienen una distribución mundial en los trópicos y se mantienen en la mayoría de los centros urbanos tropicales en un ciclo de transmisión mosquito-humano-mosquito. En muchos centros urbanos cocirculan múltiples serotipos del virus (hiperendemicidad). El principal mosquito vector es *Aedes aegypti*, una especie africana que se diseminó en el mundo durante los siglos XVII a XXIX con el tráfico de esclavos y la industria marítima. *Ae. aegypti* se adaptó a vivir en asociación íntima con los humanos y es un vector epidémico muy eficiente en ambientes urbanos. Los vectores secundarios incluyen otras especies *Aedes* (*Stegomyia*) como *Ae. albopictus*, *Ae. polynesiensis* y *Ae. scutellaris*. Estos vectores secundarios pueden transmitir el virus del dengue durante epidemias, pero son más importantes como vectores de mantenimiento. Los virus del dengue también se mantienen en los ciclos de la selva en Asia y África que incluyen a monos y a especies *Aedes* propios de doseles que rara vez tienen contacto con los humanos. Estos ciclos silvestres no son contribuyentes importantes en las epidemias urbanas.⁸

Manifestaciones clínicas La infección por virus del dengue causa un especto de enfermedad clínica que varía desde infección no aparente hasta un síndrome viral leve e inespecífico, la fiebre del dengue clásico o una enfermedad hemorrágica severa y fatal. El cuadro clínico de la fiebre del dengue clásico se ha estudiado en voluntarios infectados en forma experimental.^{9,10} La forma clásica suele afectar adultos y niños mayores, en los niños pequeños la enfermedad suele ser leve, aunque puede ser severa. Después de la mordedura de un mosquito infectante existe un periodo de incubación de 4 a 7 días (que varía de 3 a 14 días), seguido de inicio súbito de fiebre (que suele ser bifásica), cefalea severa, calosfríos y dolor generalizado en músculos y articulaciones. Suele aparecer una erupción maculopapular en el tronco entre el tercero y quinto días de la enfermedad, que se disemina a la cara y las extremidades. Son comunes la náusea, vómito, linfadenopatía, anorexia, constipación y alteración en el sentido del gusto. En ocasiones se observan petequias en el dorso de los pies, piernas, manos, axilas y paladar en las fases tardías de la enfermedad. El padecimiento dura 5 a 7 días, después de lo cual la recuperación es completa, aunque el tiempo de convalecencia suele ser prolongado. Existe leucopenia con linfocitosis relativa y puede ocurrir trombocitopenia. Las enzimas hepáticas pueden estar elevadas y ocurren manifestaciones hemorrágicas.

Fiebre hemorrágica por dengue

La fiebre hemorrágica por dengue (FHD) es una forma severa de la infección que se caracteriza por inicio súbito de fiebre, que suele durar 2 a 7 días, y signos y síntomas inespecíficos.¹¹ El estado crítico de la FHD ocurre entre las 24 horas previas y las posteriores después de que cae la temperatura del paciente a lo normal o menos de lo normal. Durante este tiempo suelen ocurrir manifestaciones hemorrágicas y signos de falla circulatoria. El paciente puede estar inquieto o letárgico, sufrir dolor abdominal agudo y tener extremidades frías, congestión de la piel y oliguria, por lo general el tercer día de la enfermedad o después. Las pruebas de laboratorio muestran trombocitopenia (cuenta de plaquetas $< 100,000/\text{mm}^3$) y existe fuga del plasma del compartimiento vascular, lo que puede causar hipovolemia, choque y la muerte si no se corrige. Las manifestaciones hemorrágicas más comunes son en la piel, pero puede

existir epistaxis, hemorragia gingival, sangrado gastrointestinal y hematuria.

La FHD se observa con más frecuencia en niños menores de 15 años en el sureste de Asia, pero en epidemias recientes en América se ha observado también en adultos.¹²⁻¹⁴ La patogenia de la FHD no se conoce del todo. La FHD clásica con un síndrome de fuga intravascular puede tener una base inmunopatológica que se asocia con el incremento de la infección viral de los fagocitos mononucleares dependiente de anticuerpos heterólogos contra dengue.¹⁵ La infección de estas células estimula la liberación de mediadores vasoactivos, que causan un aumento aparente en la permeabilidad vascular; si no se detecta y corrige pronto, esta condición puede causar hipovolemia, choque y la muerte.

Aunque el riesgo de FHD es mayor en pacientes que sufren una segunda infección por dengue, también ocurre en pacientes con infecciones primarias, lo que sugiere que los anticuerpos heterólogos (de la infección previa) no son un prerrequisito para la FHD. Además, algunas cepas del virus del dengue no pueden activarse in vitro. Las evidencias tanto de campo como de laboratorio apoyan que el papel principal en la patogenia de la FHD lo tienen los factores virales y sugieren que la cepa y el serotipo del virus son factores de riesgo importantes para sufrir una enfermedad severa.^{5,8,16,17} Otro factor complicante es que las infecciones por dengue con hemorragias severas pero sin evidencia de fuga vascular pueden tener otro mecanismo patogénico.⁵ La falta de buenos modelos animales para la FHD significa que el conocimiento completo de la patogenia del dengue severo tendrá que esperar a los estudios clínicos y epidemiológicos que se realizan en áreas en que el dengue es endémico.

La tasa de casos fatales puede reducirse por medio del diagnóstico temprano y el manejo apropiado con sustitución de líquidos.¹¹ Las pruebas serológicas son confiables para apoyar el diagnóstico clínico, pero no deben ser la base para las decisiones terapéuticas. En lugar de ello, el clínico debe buscar pruebas clínicas o de laboratorio que indiquen fuga vascular.¹¹ No existe vacuna para el dengue o la FHD, aunque se han hecho grandes progresos en el desarrollo de una vacuna de virus vivos atenuados y vacunas recombinantes que usan tecnología de clonación.^{18,19} En la actualidad la prevención de la enfermedad depende exclusivamente del control de los mosquitos y de las medidas de protección para las personas.²⁰

Fiebre amarilla

Epidemiología El virus de la fiebre amarilla (FA) (familia Flaviviridae, género *Flavivirus*) es el prototipo de los flavivirus y se cree que se originó en África; sin embargo, la primera epidemia registrada fue en México en 1648. Las epidemias en regiones más templadas del hemisferio occidental fueron resultado de la introducción por puertos y transportes de los mosquitos vectores y de los virus en las rutas navieras comerciales. El trabajo de la Comisión de la Armada de los Estados Unidos en Cuba permitió establecer que la transmisión urbana de la FA de humano a humano era por medio de mosquitos *Ae. aegypti*.²¹ Sin embargo, la enfermedad persistió de modo esporádico en áreas selváticas tanto de África como de Sudamérica como consecuencia de ciclos selváticos que incluyeron monos y mosquitos.²² En los últimos 20 años *Ae. aegypti* ha reinfestado casi todos los países tropicales de América, volviendo a esta región la de mayor riesgo para epidemias urbanas de FA en más de 50 años.²³

Manifestaciones clínicas En los humanos la FA varía desde una infección asintomática hasta una enfermedad fulminante y mortal. Pueden reconocerse tres estadios: infección, remisión e intoxicación.²² Después de un periodo de incubación de 3 a 10 días existe fiebre, calosfríos, cefalea y lumbalgia de inicio súbito. El paciente suele estar muy mal e inquieto, con rubor facial, edema en los labios, lengua roja y brillante, conjuntivas congestionadas y sangrado. Este estadio de congestión activa va seguido después de 2 a 3 días de una remisión breve y después de recurrencia de la enfermedad febril y las consecuencias hemorrágicas, como hipotensión, albuminuria, oliguria y anuria. La mayoría de los pacientes con enfermedad severa tendrán leucopenia, trombocitopenia, elevación de creatinina y enzimas hepáticas y defectos de la coagulación. La ictericia, que da su nombre a la enfermedad, suele ser aparente solo en los pacientes convalescentes. La muerte ocurre en un lapso de 7 días, y en una epidemia reciente en Nigeria la mortalidad fue mayor al 50 por ciento.²⁴ En el momento de la autopsia los órganos más afectados son el hígado, bazo, riñones y corazón. Típicamente el hígado muestra necrosis hialina de la región media y cuerpos de inclusión de Councilman.

Tratamiento y prevención El tratamiento es de apoyo. Una dosis de vacuna 17D de virus vivos, atenuados, proporciona protección completa por 10 años o más y no causa reacciones secundarias.²² La vacuna francesa confiere buena protección y es más barata que la vacuna 17D, pero su uso es limitado por sus reacciones adversas. La FA es una enfermedad que debe notificarse en todo el mundo y se requiere la inmunización para los viajeros de muchos países del sub-Sahara de Africa y de la región tropical de América. También puede lograrse una prevención eficaz de las epidemias urbanas por medio del control de *Ae. aegypti*, como se ha demostrado en América.²⁵

Enfermedad del bosque de Kyasanur

El flavivirus que causa la enfermedad del bosque de Kyasanur (EBK) se detectó por primera vez en 1957 durante una epidemia epizootica fatal de monos salvajes en el estado de Mysore (Karnataka) en la India. El virus es transmitido a monos y humanos por la garrapata *Haemaphysalis spinignera*. La infección humana con virus de la EBK varía desde la infección asintomática hasta la hemorragia severa; las manifestaciones hemorrágicas afectan la piel, encías y tubo digestivo.

En Jeddah, Arabia Saudita, se ha aislado un aparente subtipo de virus de la EBK en casos humanos de enfermedad hemorrágica fatal.²⁶ Todas las infecciones humanas conocidas por EBK en Arabia Saudita se asociaron con manejo de carne o ingesta de leche no pasteurizada de camello.

Fiebre hemorrágica de Omsk

La fiebre hemorrágica de Omsk es causada por un flavivirus transmitido por garrapatas que se aisló por primera vez asociado a enfermedad humana en Siberia en 1945. La enfermedad se caracteriza por fiebre bifásica con linfadenopatía y hemorragias en las mucosas. El virus de la fiebre hemorrágica de Omsk es antígenicamente distinto de los subtipos orientales y occidentales de los virus de la encefalitis

transmitidos por garrapatas.³ La infección puede adquirirse por garrapatas, por lo general *Dermacentor pictus* o *D. marginatus*, o por la exposición a ratones de campo o ratas almizcleras infectados.

VIRUS DE LA FAMILIA BUNYAVIRIDAE

Fiebre del Valle Rift

El virus de la fiebre del Valle rift (FVR) se describió en el Valle Rift de Kenya durante una epidemia en ovejas.²⁷ Actualmente se sabe que pertenece a la familia Bunyaviridae, género *Phlebovirus*. La infección de los animales domésticos con virus de la FVR causa la muerte en el 10 a 30 por ciento de los casos y abortos en prácticamente todas las hembras embarazadas infectadas. Los humanos se infectan por la mordedura de un mosquito infectado, por aerosoles infecciosos cuando se matan animales infectados o por exposición laboral (v.gr., veterinarios que atienden animales infectados).

Manifestaciones clínicas El periodo de incubación en humanos es de 2 a 6 días, seguido de fiebre de inicio súbito, cefalea, calosfríos y malestar. La enfermedad no complicada se resuelve en 2 días. En raros casos ocurre retinitis, fiebre hemorrágica y encefalitis.

Tratamiento y prevención El tratamiento es de apoyo, aunque el medicamento antiviral ribavirina ha sido eficaz en el manejo de virus relacionados de la familia Bunyaviridae y merece mayor investigación. Se han producido vacunas de virus inactivados y vivos atenuados para uso de animales domésticos, que parecen ser eficaces. No existe una vacuna en el comercio para uso en humanos, aunque se ha usado una vacuna de virus inactivados para proteger a poblaciones con riesgo especial por exposición de laboratorio u ocupacional.

Fiebre hemorrágica de Crimea-Congo

Epidemiología Un miembro de la familia Bunyaviridae, género Nairovirus, el virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo (FHCC), es transmitido por garrapatas, principalmente del género *Hyalomma*, en una gran región geográfica que incluye el sub-Sahara de Africa, el este de Europa y Rusia, el Medio Oriente y el oeste de China. Los humanos se infectan después de una mordedura por garrapata, por exposición parenteral, por contacto con sangre de pacientes con enfermedad aguda,²⁸ o en ocasiones después de matar animales domésticos enfermos. La enfermedad puede ser estacional en los humanos, lo que refleja la abundancia de garrapatas.

Manifestaciones clínicas

El periodo de incubación de la FHCC es de 3 a 7 días para las infecciones nosocomiales y hasta de 12 días para los infectados por una mordedura de garrapata, y va seguido por el inicio súbito de fiebre, cefalea, mialgias, debilidad, náusea y vómito. Esta fase inicial puede durar 2 a 3 días, seguida por remisión de varias horas en uno a dos tercios de los pacientes. La segunda fase se asocia con manifestaciones

hemorrágicas, que pueden durar de 3 a 4 días o hasta 10 días e incluyen principalmente petequias en el tórax y abdomen, epistaxis, equimosis, hemorragia en los sitios de punción, melena y hematuria. Los pacientes que sobreviven a la fase hemorrágica entran en una fase de convalecencia caracterizada por desaparición de la fiebre, cese de las hemorragias y en ocasiones pérdida temporal del cabello, fatiga y mareo. La mortalidad va del 9 al 40 por ciento.

Tratamiento y prevención El tratamiento es de apoyo y se enfoca en las manifestaciones hemorrágicas. Se ha demostrado que el antiviral ribavirina es promisorio en estudios preclínicos y se ha administrado a un número limitado de pacientes en Sudáfrica con aparente éxito. Existe una vacuna inactivada consistente en inmunoglobulina de donadores hiperinmunizados y que puede ser útil.²⁹ La medida preventiva más eficaz consiste en evitar la exposición a garrapatas infectadas.

Fiebre hemorrágica con síndrome renal

Fiebre hemorrágica con síndrome renal (FHSR) es el nombre que se da a enfermedades clínicamente semejantes causadas por virus relacionados de la familia Bunyaviridae, género *Hantavirus*.^{30,31} Los hantavirus se mantienen en la naturaleza por infección crónica de los roedores huéspedes. Los humanos se infectan después de la exposición a aerosol de excretas infectadas o alguna mordedura ocasional. En la actualidad se conocen muchos hantavirus diferentes y cada uno se asocia con un huésped roedor específico [ver tabla 2]. El prototipo de los hantavirus es el virus Hantaan, agente causal de la fiebre hemorrágica epidémica en China y Corea. El virus Hantaan se mantiene por el ratón de campo rallado *Apodemus agrarius*. Los humanos suelen infectarse en los meses de finales de otoño y principios de invierno, cuando los adultos en las áreas rurales se exponen durante las actividades de la cosecha. Se infectan con frecuencia personal militar en maniobras de campo, pastores, cortadores de madera, campistas y otras personas que realizan labores al aire libre. Entre otros hantavirus que causan FHSR se encuentran el virus Seúl, asociado con ratas domésticas, el virus Puumala, mantenido por el ratón de banco y el virus Dobrava/Belgrado cuyo huésped vector es *A. flavicollis*.

Tabla 2 Hantavirus que causan enfermedad significativa en humanos

<i>Virus</i>	<i>Enfermedad</i>	<i>Distribución geográfica</i>	<i>Principal huésped en la naturaleza</i>
Virus Haantan	Fiebre hemorrágica epidémica, fiebre hemorrágica coreana, otras fiebres hemorrágicas, fiebre hemorrágica con síndrome renal (severo)	Asia, en especial China y la península de Corea	<i>Apodemus agrarius</i> (roedor)
Virus Seúl	Fiebre hemorrágica con síndrome renal (leve)		
Virus Dobrava/Belgrado	Fiebre hemorrágica con síndrome renal	Reconocido en Asia, quizá mundial	<i>Rattus norvegicus</i> , <i>R. rattus</i> (roedor)
Virus Puumala	Nefropatía epidémica, fiebre hemorrágica con síndrome renal (leve)	Región balcánica de Europa Europa, en especial	<i>Apodemus flavicollis</i> (roedor) <i>Clethionomys glareolus</i> (roedor)
Virus Sin Nombre	Síndrome pulmonar por hantavirus	Escandinavia y la Rusia europea Norteamérica	<i>Peromyscus maniculatus</i> (roedor)
Virus Andes	Síndrome pulmonar por hantavirus, síndrome renal (forma severa)	Sudamérica	Desconocido

Manifestaciones clínicas La FHSR clásica tiene un periodo de incubación variable y se caracteriza por cinco fases: (1) una fase febril de 3 a 7 días con fiebre, malestar, cefalea, dolor abdominal, náusea, vómito, rubor facial, petequias y hemorragia conjuntival, (2) una fase de hipotensión de algunas horas a 3 días, en la que ocurren hipotensión, choque, visión borrosa, signos hemorrágicos y caída de la presión arterial, (3) una fase oligúrica de 3 a 7 días en la que predomina la oliguria y la anuria y pueden empeorar las manifestaciones hemorrágicas, (4) una fase diurética de días a semanas en la que predomina la poliuria, y (5) una fase de convalecencia que se prolonga de semanas a meses.³² La mortalidad de la FHSR causada por virus Hantaan varía de 1 a 10 por ciento, dependiendo de la calidad de la atención.

El diagnóstico de la FHSR se dificulta por la falta de pruebas diagnósticas y porque con frecuencia los clínicos no piensan en esta posibilidad en países que no son endémicos.

Tratamiento y prevención El tratamiento temprano con ribavirina puede disminuir la mortalidad,

insuficiencia renal y hemorragia.³³ Existe en Corea una vacuna inactivada disponible en el comercio contra el virus Hantaan, aunque no se ha demostrado su eficacia, y otras están en desarrollo. El control de la FHSR se basa en la reducción del contacto entre humanos y roedores a través de un buen manejo sanitario y de desperdicios, control de los roedores y edificios a prueba de los mismos.

Síndrome pulmonar por hantavirus

El síndrome pulmonar por hantavirus (SPH) fue descubierto en 1993 en el suroeste de los Estados Unidos.³⁴ Consiste en un padecimiento sistémico severo caracterizado por fiebre, mialgias, tos, cefalea y síntomas gastrointestinales, seguidos por el inicio súbito de edema pulmonar no cardiogénico y choque, que suele causar la muerte.³⁵ La enfermedad es causada por un nuevo hantavirus, el virus Sin Nombre, mantenido en la naturaleza por el ratón del ciervo, *Peromyscus maniculatus*.³⁶ Se han demostrado a la fecha más de 150 casos de SPH en los Estados Unidos, con una mortalidad cercana al 50 por ciento. Es claro que varios otros virus genética y antigénicamente relacionados se mantienen en la naturaleza por diferentes especies de roedores y que algunos de estos son capaces de provocar SPH [*ver tabla 2*], con aparente transmisión de persona a persona según algunos reportes en Argentina.³⁷

VIRUS DE LA FAMILIA ARENAVIRIDAE

Los virus arenaviridae se transmiten en forma directa a los humanos después del contacto cercano roedor-humano [*ver tabla 3*]. Ha ocurrido transmisión de la fiebre de Lassa entre humanos.

Tabla 3 Arenavirus que causan enfermedad significativa en humanos

<i>Virus</i>	<i>Enfermedad</i>	<i>Distribución geográfica</i>	<i>Principal huésped en la naturaleza</i>
Virus de la coriomeningitis linfocítica	Coriomeningitis linfocítica	América, Europa, parte de Asia	<i>Mus musculus</i> (ratón de casa)
Virus Lassa	Fiebre de Lassa	África occidental	Especies <i>Mastomys</i> (roedor)
Virus Junin	Fiebre hemorrágica de Argentina	Argentina	<i>Calomys musculinus</i> (roedor)
Virus Machupo	Fiebre hemorrágica de Bolivia	Bolivia	<i>Calomys callosus</i> (roedor)
Virus Guanarito	Fiebre hemorrágica de Venezuela	Venezuela	<i>Zygodontomys brevicauda</i> (roedor)
Virus Sabia	Fiebre hemorrágica	Brasil	<i>Sigmodon alstoni</i> (?) (roedor) Desconocido

Manifestaciones clínicas

Las infecciones por arenavirus típicamente comienzan con fiebre, malestar, cefalea y molestias gastrointestinales. Los casos más severos pueden afectar el corazón, los pulmones, el hígado y los riñones. Ocurre choque fulminante y con frecuencia fatal en una minoría de los casos (v.gr., en alrededor del 20 por ciento de los pacientes con fiebre de Lassa hospitalizados). La fiebre de Lassa es especialmente severa en mujeres embarazadas y suele causar la muerte a la madre y al feto.

Tratamiento y prevención

El medicamento antiviral ribavirina ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la fiebre de Lassa si se administra en la fase temprana de la enfermedad. Es posible que también sea útil en el manejo de otras infecciones por arenavirus, aunque no existe experiencia clínica significativa para validar su eficacia.³⁸ Se ha desarrollado una vacuna de virus vivos atenuados que ha demostrado ser eficaz contra el virus Junin (Candid #1).

Los virus de Marburg y Ebola son de los más severos y misteriosos patógenos virales que han surgido en el siglo XX.³⁹ Los filovirus comparten su morfología de bastones largos y pleomórficos, pero son antigénica y genéticamente distintos. El conocimiento actual de estos agentes está limitado a las investigaciones de epidemias humanas y a algunos estudios experimentales realizados en pocos laboratorios en todo el mundo capaces de manejar con seguridad los filovirus. Los murciélagos pueden servir como reservorio de la enfermedad.⁴⁰ Las epidemias y los casos aislados son semejantes y casi siempre muy severos, con una mortalidad mayor del 50 por ciento. Se han diagnosticado más de 1,000 casos hasta 1998. Típicamente, después de un periodo de incubación de 7 días, aparecen síntomas generales que duran 4 a 7 días y son seguidos de una diátesis hemorrágica fatal, casi siempre acompañada por una erupción maculopapular, coagulación intravascular diseminada y falla orgánica múltiple. No existe vacuna o quimioterapia eficaz para algún filovirus conocido. Se ha producido suero inmune en algunas especies animales, pero su eficacia en el tratamiento o prevención de la infección humana no se ha demostrado.

Virus Marburg

Los monos verdes africanos *Cercopithecus aethiops*, importados de Uganda para la producción de células de riñón para usarse en la preparación de vacunas contra el virus de la polio, fueron la fuente inicial de la epidemia que originó el descubrimiento del virus Marburg, muy frecuentemente fatal. La ecología del virus Marburg sigue siendo prácticamente desconocida.⁴¹

Virus Ebola

Dos cepas diferentes de virus Ebola se descubrieron durante epidemias casi simultáneas en 1976 en el sureste de Sudán y el norte de Zaire.^{39,41} La cepa Zaire causó un total de 280 fallecimientos en varias epidemias. En 1990 otro virus semejante al Ebola, el Ebola-Reston, fue descubierto entre primates no humanos importados para investigación médica.⁴² No se ha demostrado enfermedad sintomática entre los humanos infectados por el virus Ebola-Reston.

El mantenimiento del ciclo natural del virus Ebola sigue siendo un misterio. Infecciones experimentales de varios murciélagos de la fruta y murciélagos insectívoros en Africa muestran que estos murciélagos permiten el crecimiento del virus sin enfermarse.⁴⁰

Encefalitis

La encefalitis viral es causada por diversos arbovirus que pertenecen a las familias Flaviviridae, Togaviridae y Bunyaviridae, así como otros virus zoonóticos.

VIRUS DE LA FAMILIA FLAVIVIRIDAE

Encefalitis japonesa

Epidemiología La encefalitis japonesa (EJ) es la causa global más importante de encefalitis por arbovirus: más de 45,000 casos se reportan cada año.^{43,44} El virus EJ (familia Flaviviridae, género *Flavivirus*) existe diseminado en Asia. Ocurren epidemias a finales del verano en las regiones templadas, pero el virus es enzoótico y se presenta todo el año en muchas áreas tropicales de Asia. El virus EJ se mantiene en un ciclo enzoótico natural que incluye a mosquitos y aves acuáticas. El virus es transmitido a los humanos por los mosquitos *Culex*, principalmente *Cx. tritaeniorhynchus* y especies relacionadas, que se alimentan en campos de arroz. Los cerdos son los principales huéspedes amplificadores en el ambiente peridoméstico.

Manifestaciones clínicas

El periodo de incubación de la EJ es de 5 a 14 días. La mayoría de las infecciones humanas son asintomáticas u ocurren como un síndrome viral inespecífico. En los casos severos el inicio de los síntomas suele ser súbito, con fiebre, cefalea y vómito. La enfermedad se resuelve en 5 a 7 días si no existe afección del sistema nervioso central. En los pacientes con lesión del SNC es común el letargo, la cara no tiene expresión y existen alteraciones sensoriales y motoras que afectan el lenguaje, los ojos y las extremidades. Puede haber confusión y delirio que progresa al estado de coma, con crisis convulsivas en niños como signo de presentación. La debilidad y la parálisis pueden afectar cualquier parte del organismo. Las lesiones se localizan principalmente en las neuronas motoras superiores. Se encuentra rigidez de cuello, signo de Kernig positivo y los reflejos son anormales. La leucocitosis inicial es seguida de leucopenia. La mortalidad en la mayoría de las epidemias de EJ es menor del 10 por ciento, pero es mayor en niños y ha excedido el 30 por ciento en algunas epidemias en India y Corea.⁴³ Existen secuelas neurológicas hasta en el 75 por ciento de los pacientes que se recuperan.

Prevención En Japón, Corea, Taiwan y Tailandia se usa mucho una vacuna inactivada con formalina preparada en ratones infectados con la cepa Nakayama del virus de la EJ; esta vacuna ha sido ya autorizada en Estados Unidos y está disponible como JE-VAX de Connaught Laboratories.⁴⁵ También se requiere de control de los mosquitos y de mejores técnicas de agricultura y cultivo del arroz para disminuir el riesgo de transmisión.

Encefalitis del Valle Murray

Epidemiología El virus de la encefalitis del Valle Murray (EVM) (familia Flaviviridae, género *Flavivirus*), se aisló por vez primera en 1951 y existe solo en Australia y Nueva Guinea.⁴⁶ El virus está muy relacionado al de la EJ, del Nilo Oeste (NO), de la encefalitis de San Luis (ESL) y varios otros flavivirus, todos los cuales son zoonóticos y causan encefalitis en humanos. Como otros flavivirus, el virus de la EVM se mantiene en un ciclo natural que incluye aves acuáticas y mosquitos *Culex*. No se ha demostrado viremia en humanos, que parecen ser huéspedes terminales.

Manifestaciones clínicas La enfermedad severa se caracteriza por inicio súbito de fiebre, cefalea,

náusea, vómito, anorexia y mialgias, seguido de mareo, malestar, irritabilidad, confusión mental y meningismo. Existen tanto pleocitosis como leucocitosis. En los casos severos puede haber reflejos exaltados, paresia espástica, convulsiones, coma y muerte. La tasa de casos fatales es de alrededor de 20 por ciento y ocurren secuelas neurológicas en un número significativo de los pacientes que sobreviven. Se afectan todos los grupos de edad. La relación entre infección asintomática a aparente es de 500:1.

Prevención No existe vacuna para el virus de la EVM. La prevención se basa en el control de los mosquitos y en la responsabilidad de las personas para protegerse contra sus picaduras.

Virus del oeste del Nilo

El virus del oeste del Nilo (familia Flaviviridae, género *Flavivirus*) está muy relacionado a los virus de la EJ, EVM y ESL pero produce una enfermedad más leve y rara vez causa encefalitis evidente. Se piensa que tiene un ciclo de mantenimiento natural que incluye aves salvajes y mosquitos *Culex*. Este virus tiene una amplia distribución geográfica en África, Asia, el Medio Oriente y Europa. La tasa de mortalidad en casos graves es de alrededor del 10 por ciento y puede ser mucho mayor en personas de más de 50 años. No existe vacuna para el virus del ON. La prevención depende del control de los mosquitos y la protección contra sus picaduras.

Encefalitis por garrapatas

El virus de la encefalitis por garrapatas (EG) (familia Flaviviridae, género *Flavivirus*) es causada por dos virus muy relacionados. El subtipo del este causa la encefalitis rusa de primavera-verano y es transmitido por *Ixodes persulcatus*, que existe en el este de Europa y China. El subtipo del oeste es transmitido por *I. ricinus* y causa la encefalitis de Europa Central, que ocurre desde Escandinavia en el norte hasta Grecia y Yugoslavia en el sur.

De los dos subtipos, la encefalitis rusa de primavera-verano es la infección más severa, con una mortalidad hasta del 25 por ciento. Ambos virus se mantienen en ciclos naturales que afectan diversos mamíferos y garrapatas. La exposición humana ocurre por trabajo o actividades recreativas en los meses de primavera y verano en las zonas templadas y en otoño e invierno en el área del Mediterráneo, cuando las garrapatas son más activas. La infección puede ocurrir por la ingestión de leche de vaca o cabra cruda. El periodo de incubación es de 7 a 14 días. La infección suele presentarse como un cuadro parecido a influenza leve o una meningitis aséptica benigna, pero puede ocasionar también una meningoencefalitis fatal. La fiebre suele ser bifásica y existe cefalea severa y rigidez de cuello, con paresia temporal o en raros casos persistente de las extremidades o de la cintura escapular y, con menos frecuencia, de los músculos respiratorios.⁴⁷ Existen vacunas inactivadas contra los subtipos del este y oeste de los virus de EG. La vacuna contra el subtipo del oeste es muy eficaz.⁴⁸

Encefalitis equina de Venezuela

El virus de la encefalitis equina de Venezuela (EEV) (familia Togaviridae, género *Alphavirus*) se aisló por primera vez en Venezuela en 1938 del cerebro de un caballo. Causa encefalitis en equinos y humanos.³ La EEV tiene distribución geográfica amplia, desde Florida hasta Sudamérica, en donde constituye un problema importante tanto veterinario como de salud pública. Periódicamente ocurren brotes locales, pero en ocasiones se presentan epidemias grandes, con miles de casos y muertes de equinos. Los humanos suelen sufrir solo una enfermedad parecida a la influenza y la encefalitis se limita a los niños, siendo raros los casos fatales.

El complejo del virus de la EEV consiste en virus que pertenecen a seis grupos antigénicos. Solo los subtipos I y II se asocian con encefalitis en humanos, el virus Mucambo (subtipo III) se ha reconocido como causa de enfermedad febril en humanos, pero no como causa de encefalitis.

Han surgido varias hipótesis para explicar porqué el virus de la EEV ha surgido como un virus epidémico importante después de un periodo de quietud de 25 años: se ha sugerido que las cepas epidémicas fueron seleccionadas genéticamente de cepas del subtipo ID enzoótico que circula en la naturaleza, que algunos brotes de subtipos IA/B fueron causados por virus inactivados en forma incompleta de la vacuna TC-83, y que el subtipo de virus IC circula en forma continua en Venezuela.⁴⁹

La prevención eficaz de la enfermedad tanto humana como equina puede lograrse inmunizando equinos, que sirven como principal huésped de amplificación del virus y sin los que existiría muy poca enfermedad en los humanos. Por desgracia, la vacuna de la EVV no se usa en forma diseminada en muchas áreas enzoóticas. Durante las epidemias los mosquitos vectores pueden controlarse por medio de insecticidas.

VIRUS DE LA FAMILIA RABDOVIRIDAE

Rabia

La rabia (familia Rhabdoviridae, género *Lyssavirus*) es una enfermedad que se encuentra en muchas especies de carnívoros y murciélagos. Cuando el virus de la rabia se trasmite a los humanos, la enfermedad resultante es uniformemente fatal si ocurren síntomas. Sin embargo, el inicio de la enfermedad puede prevenirse por la institución inmediata de tratamiento profiláctico después de la exposición o por vacunación preexposición. No existe utilidad terapéutica de administrar tratamiento profiláctico una vez que las manifestaciones clínicas de la rabia son evidentes porque invariablemente ocurrirá la muerte.

Epidemiología La rabia ocurre en todo el mundo. En las áreas urbanas en donde no existen programas de inmunización para animales el perro doméstico es la principal fuente. En otros sitios, los animales salvajes pueden ser los responsables de la infección humana. Por lo general, la epidemiología de la rabia

humana se relaciona en forma estrecha con la de la rabia canina.

Debido a que la rabia canina se ha eliminado casi en su totalidad en los Estados Unidos, la rabia enzoótica (de animales salvajes) ha aumentado en importancia, y alrededor del 90 por ciento de todos los casos reportados de rabia animal ocurren actualmente en animales salvajes. Los animales responsables del mayor número de casos indígenas son los carnívoros salvajes (mofetas, mapaches, zorras, coyotes y jaguares) y los murciélagos.⁵⁰ Los roedores (ardillas, hamsters, cobayos, gerbos, ratas y ratones) y los lagomorfos (conejos y liebres) rara vez se infectan, y no han sido identificados como fuentes de rabia humana en los Estados Unidos.⁴⁹ El principal reservorio de vida salvaje para rabia en los Estados Unidos es el mapache, que es responsable de alrededor del 50 por ciento de todos los casos de rabia reportados en animales.⁵¹ La rabia en los mapaches es más prevalente en los estados del este de los Estados Unidos, y la de las mofetas en el centro y oeste.⁵¹ Se ha demostrado rabia en murciélagos insectívoros en todos los Estados Unidos. En Alaska el foco principal de rabia endémica es la zorra del ártico, y los perros, lobos y otros carnívoros que se alimentan de zorras pueden infectarse. Es importante mencionar que el 78 por ciento de los casos de rabia humana en los Estados Unidos reportados desde 1980 no han tenido historia de exposición.⁵²

Manifestaciones clínicas La infectividad del virus de la rabia puede determinarse por el sitio y modo de transmisión. Una mordedura en la cara representa una posibilidad de 60 por ciento de enfermedad, en la mano o el brazo se asocia con riesgo de entre 15 y 40 por ciento, y en la pierna de solo 3 a 10 por ciento. El riesgo de enfermedad por una mordedura es de casi 50 veces mayor que el riesgo por rasguños del animal rabioso. Sin embargo, el virus puede ser inhalado, lo que causa rabia entre trabajadores de laboratorio expuestos a aerosoles con el virus y en exploradores de cuevas infestadas de murciélagos.

En la mayoría de los casos un animal infectado inocula saliva que contiene el virus de la rabia en el paciente y el virus se replica en las células musculares cerca de la mordedura. El periodo de incubación varía desde 12 días a muchos años, con un promedio de 30 a 90 días o menos.⁵² Después de la replicación el virus se disemina por flujo axoplásmico retrógrado en los nervios no mielinizados motores o sensitivos hacia el SNC. Después se replica en el cerebro antes de moverse a través de los nervios hacia otros tejidos, incluyendo las glándulas salivales, desde donde se liberan los virus.

El curso clínico es muy variable. La manifestación clínica inicial es una fase prodrómica que típicamente dura un día o dos. Se caracteriza por dolor y parestesias en el área de la mordedura, síntomas gastrointestinales y respiratorios superiores, inquietud y sensación de muerte inminente. En algunos pacientes ocurren hidrofobia y aerofobia que, al igual que el antecedente de la mordedura, orientan a la posibilidad de esta enfermedad. A continuación el paciente entra en un estado de excitación marcado por hiperventilación, hiperactividad, desorientación e incluso crisis convulsivas. Durante los siguientes días el paciente sufre letargo y comienza con parálisis, en especial en las áreas innervadas por los nervios craneales y los músculos somáticos, vejiga e intestinos. La afección gradual de los músculos cardíacos y la parálisis de los músculos respiratorios causa la muerte.

Diagnóstico El diagnóstico de rabia requiere de un alto índice de sospecha. Debe pensarse en rabia si existen los signos clásicos de hidrofobia, aerofobia y comportamiento excitado o en cualquier caso de encefalitis o mielitis de etiología desconocida, incluso en ausencia de historia de exposición. Las pruebas de laboratorio de rutina no ayudan a hacer el diagnóstico. El líquido cefalorraquídeo muestra elevación inespecífica de leucocitos y proteínas, como ocurre en otras encefalitis virales. Aparecen anticuerpos neutralizantes durante la fase sintomática. En el pasado el diagnóstico definitivo dependía de encontrar cuerpos de Negri en las astas de Ammon, una característica de la infección por rabia. Sin embargo, el uso diseminado de pruebas de anticuerpos por fluorescencia, aislamiento del virus y transcriptasa inversa/RCP, ha establecido que estas técnicas permiten un método diagnóstico más exacto para diagnosticar la infección por virus de la rabia. Pueden detectarse anticuerpos circulantes en personas no vacunadas desde el sexto día de la enfermedad pero más en las primeras 2 semanas. El virus de la rabia puede aislarse desde el segundo día hasta la segunda semana de la enfermedad en frotis de saliva o faríngeos,⁵² así como de lágrimas, sedimento urinario y líquido cefalorraquídeo.

Tratamiento El tratamiento inmediato es importante. Las mordeduras y rasguños deben lavarse con cuidado con agua y jabón. Mientras más se retrase la profilaxis posexposición, es menos probable que sea eficaz. La vacuna de la rabia de células diploides humanas (VRCDH) que se usa en forma habitual en los Estados Unidos causa títulos de anticuerpos específicos detectables. La inmunoglobulina antirrábica humana es la preparación preferida para la inmunización pasiva y suele administrarse junto con la VRCDH durante la profilaxis posexposición. La vacuna de la rabia adsorbida (VRA), preparada por SmithKline Beecham, fue autorizada en marzo de 1988 para profilaxis tanto pre como posexposición. Se administra por vía intramuscular en un esquema de dosis idéntico al de la VRCDH. Puede ser benéfica para personas alérgicas a la albúmina sérica humana presente en la VRCDH.⁵³ Deben consultarse a las oficinas locales de salud pública sobre la necesidad de profilaxis para la rabia.

En la actualidad el tratamiento para la rabia clínica es solo de sostén y se supone que ha salvado la vida a pocas personas que recibieron la vacuna de la rabia antes del inicio de la enfermedad.⁵² En los pacientes no vacunados la enfermedad siempre es fatal.

Un paciente con rabia o sospecha de rabia debe mantenerse aislado, aunque no se ha demostrado la transmisión de persona a persona. Se seguirán los lineamientos de profilaxis.⁵⁴ La prevención de la rabia en animales domésticos por inmunización es el método más eficaz de control. Los animales importados deben ser vacunados y mantenidos en cuarentena el tiempo adecuado.

Artralgias y erupción

VIRUS DE LA FAMILIA TOGAVIRIDAE

Varios alfavirus pertenecientes a la familia Togaviridae pueden causar un síndrome viral asociado con erupción, artralgias o artritis. El diagnóstico requiere de pruebas serológicas de suero en muestras pareadas de fase aguda y convalescente. El virus puede aislarse o detectarse en las muestras de suero de

fase aguda.

No existen vacunas disponibles para uso general contra los alfavirus. La prevención depende del control de los mosquitos y de la menor exposición a éstos, incluyendo el uso de repelentes como DDT en la piel y ropa expuesta, mantenerse en cuartos con mosquiteros o aire acondicionado o usar mallas que cubran la cama.

Chikungunya

El virus Chikungunya (familia Togaviridae, género *Alphavirus*) se aisló por primera vez de pacientes y mosquitos durante una epidemia en el distrito de Newala de Tanzania en 1952 y 1953.⁵⁵ El nombre nativo para la enfermedad significa 'doblarse' por el dolor intenso en las articulaciones. El virus CHIK es transmitido a los humanos por *Ae. africanus* y *Ae. aegypti* en el sub-Sahara de Africa y por *Ae. aegypti* en India y el sureste de Asia.

Después de un periodo de incubación de 2 a 4 días existe inicio súbito de fiebre y dolor intenso articular, acompañado de calosfríos, rubor facial, cefalea, mialgias, lumbalgia, fotofobia y erupción en alrededor del 80 por ciento de los pacientes. El cuadro clínico recuerda al del dengue, con el que se confunde el chikungunya.⁵⁶

En Asia, pero no en Africa, se han reportado manifestaciones hemorrágicas leves; el virus CHIK no es una causa de enfermedad hemorrágica severa.

O'nyong-nyong

El virus O'nyong-nyong (familia Togaviridae, género *Alphavirus*) se aisló por vez primera durante una epidemia en Uganda en 1959 y se diseminó a alrededor de dos millones de personas en los países vecinos para 1962.³ Otro virus ONN epidémico comenzó en la zona sur y centro de Uganda en 1996. El ONN se transmite a los humanos por mosquitos *Anopheles* y de otro tipo. Desde el punto de vista clínico, la fiebre ONN es indistinguible del CHIK y de otras infecciones por alfavirus.

Fiebre de Ross River

Se han detectado epidemias de poliartritis benigna en Australia desde 1927, pero el agente causal, el virus de Ross River (familia Togaviridae, género *Alphavirus*), no se aisló sino hasta 1963.⁵⁷ Las epidemias pueden ocurrir en la mayoría de las regiones de la costa, así como en el interior de la isla, en especial a lo largo de riachuelos y ríos. En los 20 años previos la distribución del virus RR se expandió al Pacífico, incluyendo Nueva Guinea, Fiji, Samoa Americana, Rarotona (Islas Cook), Tonga y Nueva Caledonia.

El ciclo de mantenimiento natural del virus RR no se conoce del todo. Los animales salvajes y domésticos pueden ser reservorios.⁴⁶ Los humanos sufren viremia significativa y el virus puede seguir un ciclo de

transmisión humano-mosquito-humano.⁵⁸ Varias especies de *Aedes* y *Culex* son vectores importantes.⁴⁶

El periodo de incubación del virus RR es de 2 a 21 días y la enfermedad suele ser leve. Los pacientes con poliartritis tienen fiebre, artralgias de pequeñas articulaciones de manos y pies, erupción maculopapular, parestesias de las palmas y plantas de los pies, mialgias, letargo y cefalea. La artritis dolorosa con frecuencia persiste durante semanas o más, pero la recuperación es completa. Parece existir asociación entre la enfermedad clínica y el antígeno de clase II del CPH HLA-DR7.⁵⁹

Virus del bosque Barmah

El virus del bosque Barmah (BB) (familia Togaviridae, género *Alphavirus*) se aisló por primera vez en el norte de Victoria, Australia en 1974, a partir de mosquitos *Cx. annulirostris*.⁴⁶ Desde el punto de vista clínico el virus BB causa una enfermedad semejante al RR, pero que suele ser más leve, con mayor frecuencia de erupción y menor de artralgias.

Virus Mayaro

El virus Mayaro (MAY) (familia Togaviridae, género *Alphavirus*) se aisló por primera vez en Trinidad en 1954, está muy relacionado a los virus CHIK y ONN y causa una enfermedad semejante. Las investigaciones de epidemias y serológicas sugieren que ocurre también en Guyana, Colombia, Perú, Panamá y Costa Rica.⁶⁰ Se sabe poco sobre la historia natural de la enfermedad. Las evidencias actuales sugieren un ciclo mono-especie *Haemagogus*-mono, así como humano-*Ae. aegypti*-humano, semejante al dengue.

El MAY puede causar enfermedad febril con cefalea, lumbalgia, mialgias, dolor epigástrico, calosfríos, náusea, fotofobia, artralgias y erupción maculopapular. Ocurre poliartritis que puede persistir por varias semanas.

OTROS VIRUS QUE CAUSAN ERUPCION Y ARTRALGIAS

Existen otras zoonosis virales que causan enfermedad febril semejante inespecífica en humanos, pero que son muy poco frecuentes.³ Estas incluyen el Igbo-Ora (familia Togaviridae, género *Alphavirus*) en Africa, los virus Sindbis y semejante a Sindbis (familia Togaviridae, género *Alphavirus*) en Africa, Asia, Australia y Europa, el virus Mucambo (familia Togaviridae, género *Alphavirus*) en Sudamérica, los arbovirus del grupo C (familia Bunyaviridae, género *Bunyavirus*) en Sudamérica, el Oropouche (familia Bunyaviridae, género *Bunyavirus*) en Centro y Sudamérica, la fiebre de la mosca de arena (familia Bunyaviridae, género *Phlebovirus*) en el Mediterráneo, Medio Oriente, Asia occidental y Sudamérica, el virus Zika (familia Flaviviridae, género *Flavivirus*) en Africa y Asia, y el virus de la estomatitis vesicular (familia Rhabdoviridae, género *Vesiculovirus*) en America.

Zoonosis virales diversas

ENFERMEDAD DEL VIRUS DEL MONO B

El virus del mono B (herpesvirus simiae) suele causar infecciones en el personal de laboratorio que trabaja en monos rhesus, cinomolgos o monos verdes africanos aparentemente sanos o en sus tejidos, incluyendo los cultivos de células renales. El virus tiene morfología, biología y antigenicidad semejante al virus del herpes simple. Produce enfermedad leve en monos, por lo general en la forma de úlceras pequeñas en la boca. Se han observado anticuerpos que reaccionan contra el virus en la mayoría de los monos que fueron enjaulados en colonias, pero son mucho menos comunes entre animales de vida salvaje. En los humanos causa mielitis ascendente aguda que provoca la muerte por parálisis respiratoria.

La infección puede diagnosticarse en humanos al demostrar un aumento en el título de anticuerpos y aislando el virus del SNC. El apoyo cardiopulmonar es el aspecto más importante del tratamiento. Solo se han detectado cuatro sobrevivientes de 20 casos identificados y los cuatro con lesiones neurológicas importantes. Se ha recomendado la administración de inmunoglobulinas de trabajadores de laboratorio vacunados o de sobrevivientes de la infección, así como aciclovir o ganciclovir en dosis altas. Las personas que trabajan con monos deben usar ropa y mascarilla protectoras.⁶¹

ENFERMEDAD POR POXVIRUS EN RUMIANTES Y PRIMATES

Los poxvirus de rumiantes y primates pueden causar vacuna, nódulos del lechero, ectima infeccioso, viruela del mono, y viruela del mono Yaba. Estos virus son todos miembros de la familia Poxviridae y tienen estructuras semejantes que recuerdan las de los virus de la viruela y la vaccinia.

La vacuna es causada por el virus de la vaccinia y produce lesiones vesiculares en las manos. Son raras las infecciones generalizadas. Los nódulos del lechero son producidos por el virus de la paravaccinia. Como el virus de la vacuna, este agente también es endémico en vacas y puede diseminarse a humanos. Se observan granulomas y úlceras en las ubres de las vacas infectadas. En los humanos se presentan lesiones no dolorosas, rojo-azules, en los dedos y manos, que crecen en forma gradual durante un periodo de 1 a 2 semanas. Las lesiones se resuelven sin vesiculación o cicatrización.

El ectima infeccioso ocurre principalmente en ovejas y cabras. Es una enfermedad vesiculopapular que se observa en el hocico y piel no cubierta de lana de los animales. En los humanos se manifiesta por fiebre, adenopatía regional y lesiones vesiculares solitarias grandes en la mano y otros puntos de contacto. La lesión cicatriza en alrededor de un mes.

En los humanos la viruela de los monos y la de los monos Yaba suele causar lesiones autolimitadas semejantes a las producidas en primates.

INFECCIONES POR VIRUS DE NEWCASTLE

La enfermedad de Newcastle es una infección sistémica fatal de las aves de corral causada por un paramixovirus. El virus ocasionalmente se transmite a los humanos por aves infectadas o en el laboratorio, quizá por inoculación directa. En los humanos la enfermedad aparece como una conjuntivitis aguda, en ocasiones hemorrágica, sin afección corneal. Puede acompañarse de linfangitis, cefalea, malestar y calosfríos, pero suele ser autolimitada. El paciente se recupera en 2 semanas.

ESTOMATITIS VESICULAR POR INFECCION VIRAL

El virus de la estomatitis vesicular es un rhabdovirus cuya estructura recuerda al virus de la rabia. El agente causa úlceras orales en el ganado. En ocasiones los trabajadores de laboratorio se infectan y sufren fiebre, enantemas vesiculares, cefalea y mialgias.

ENFERMEDAD PIE-BOCA

La enfermedad pie-boca es una infección viral muy contagiosa de animales de pezuñas hendidas. El agente causal de la enfermedad es un aftovirus, miembro de la familia Picornaviridae que es indistinguible desde el punto de vista morfológico del rinovirus. Las personas en contacto con los animales infectados en ocasiones tienen fiebre, lesiones vesiculares en las manos y aumento en los títulos de anticuerpos neutralizantes y fijadores de complemento. la infección es leve y temporal, pero ocurren recidivas.

INFECCIONES POR VIRUS DE LA ENCEFALOMIOCARDITIS

El virus de la encefalomiocarditis es un enterovirus enzoótico en roedores y que en raras ocasiones se ha aislado de los humanos durante la enfermedad.

Reconocimientos

Figura 1 Marcia Kammerer.

Bibliografía

1. Karabatsos N: International Catalogue of Arboviruses, Including Certain Other Viruses of Vertebrates. American Society of Tropical Medicine and Hygiene, San Antonio, Texas, 1985

2. Peters CJ: *Arenavirus diseases*. Kass Handbook of Infectious Diseases; Exotic Viral Infections. Porterfield JS, Ed. Chapman & Hall Medical, London, 1995, p 227
3. Gubler DJ, Roehrig JT: *Togaviridae and Flaviviridae*. Topley & Wilson's Microbiology & Microbial Infections. Collier L, Ed. Oxford University Press, London, 1997, p 579
4. Gubler DJ: *Insects in disease transmission*. Hunters Tropical Medicine, 7th ed. Strickland GT, Ed. WB Saunders Co, Philadelphia, 1991, p 981
5. Gubler DJ: *Dengue*. Epidemiology of Arthropod-Borne Viral Disease. Monath TP, Ed. CRC Press, Boca Raton, Florida, 1988, p 223
6. Rudnick A, Lim TW: *Dengue fever studies in Malaysia*. Institute for Medical Research, Bulletin No. 23, Kuala Lumpur, Malaysia, 1986
7. Cornet M: *Dengue in Africa*. Monograph on Dengue/Dengue Haemorrhagic Fever. WHO Monograph, SEARO 22:39, 1993
8. Rico-Hesse R, Harrison LM, Salas RA, et al: *Origins of dengue type 2 viruses associated with increased pathogenicity in the Americas*. Virology 230:244, 1997 [PMID 9143280]
9. Siler JF, Hall MW, Hitchens AP: *Dengue: its history, epidemiology, mechanisms of transmission, etiology, clinical manifestations, immunity and prevention*. Philippine Journal of Science 29:1, 1926
10. Simmons JS, St John JH, Reynolds FHK: *Experimental studies of dengue*. Philippine Journal of Science 44:1, 1931
11. *Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment and control*. WHO Technical Report Series, No 721, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 1986
12. Guzman MG, Kouri GP, Bravo J, et al: *Dengue haemorrhagic fever in Cuba: I. Serological confirmation of clinical diagnosis*. Trans R Soc Trop Med Hyg 78:235, 1984
13. Schatzmayr HG, Nogueira RMR, Travassos da Rosa APA: *An outbreak of dengue virus at Rio de Janeiro-1986*. Memorias do Instituto Oswaldo Cruz 81:245, 1986 [PMID 3587006]
14. Dietz V, Gubler DJ, Ortiz S, et al: *The 1986 dengue and dengue hemorrhagic fever epidemic in Puerto Rico: epidemiologic and clinical observations*. P R Health Sci J 15:201, 1996
15. Halstead SB: *Dengue haemorrhagic fever-a public health problem and a field for research*. Bull World Health Organ 58:1, 1980

16. Trent DW, Grant JA, Monath TP, et al: Genetic variation and microevolution of dengue 2 virus in Southeast Asia. *Virology* 172:523, 1989 [PMID 2529700]
17. Gubler DJ, Suharyono W, Lubis I, et al: Epidemic dengue 3 in Central Java, associated with low viremia in man. *Am J Trop Med Hyg* 30:1094, 1981 [PMID 7283006]
18. Bhamarapravati N, Yoksan S: Live attenuated tetravalent dengue vaccine. *Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever*. Gubler DJ, Kuno G, Eds. CAB International, London, 1997, p 367
19. Trent DW, Kinney RM, Huang CY-H: Recombinant dengue virus vaccines. *Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever*. Gubler DJ, Kuno G, Eds. CAB International, London, 1997, p 379
20. Reiter P, Gubler DJ: Surveillance and control of urban dengue vectors. *Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever*. Gubler DJ, Kuno G, Eds. CAB International, London, 1997, p 425
21. Reed W: Recent researches concerning etiology, propagation and prevention of yellow fever, by the United States Army Commission. *Journal of Hygiene* 2:101, 1902
22. Monath TP: Yellow fever. *Arboviruses: Epidemiology and Ecology*, Vol V. Monath TP, Ed. CRC Press, Boca Raton, Florida, 1988
23. Gubler DJ: Yellow fever. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 4th ed. Feigin RD, Cherry JD, Eds. WB Saunders Co, Philadelphia, 1998, p 1981
24. Nasidi A, Monath TP, DeCock K, et al: Urban yellow fever epidemic in western Nigeria, 1987. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 83:401, 1989 [PMID 2617590]
25. Schliessman DJ, Calheirus LB: A review of the status of yellow fever and *Aedes aegypti* eradication programs in the Americas. *Mosquito News* 34:1, 1974
26. Zaki A, Gubler DJ, Chang J: Unpublished data, 1996
27. Daubney R, Hudson JR, Garnham PC: Enzootic hepatitis or Rift Valley fever: an undescribed virus disease of sheep, cattle and man from East Africa. *East Afr Med J* 10:2, 1933
28. Burney MI, Ghafoor A, Saleen M, et al: Nosocomial outbreak of viral hemorrhagic fever caused by Crimean hemorrhagic fever-Congo virus in Pakistan, January 1976. *Am J Trop Med Hyg* 29:941, 1980 [PMID 7435795]
29. Vasilendo S, Levy S, Radev M, et al: Investigations on the effectivity of killed vaccine against Crimean hemorrhagic fever (CHF). *Probl Zaraz Parazitol Bol* 3:181, 1975

30. LeDuc JW: Hantaviruses. *Viral Infections of Humans: Epidemiology and Control*, 4th ed. Evans AS, Kaslow RA, Eds. Plenum Medical Book Company, New York, 1997, p 345
31. LeDuc JW: *Hantavirus* infections. *Kass Handbook of Infectious Diseases; Exotic Viral Infections*. Porterfield JS, Ed. Chapman & Hall Medical, London, 1995, p 261
32. McKee KT Jr, LeDuc JW, MacDonald C, et al: Hemorrhagic fever with renal syndrome—a clinical perspective. *Mil Med* 150:640, 1985 [PMID 2867491]
33. Huggins JW, Hsiang CM, Cosgriff TM, et al: Prospective, double-blind, concurrent, placebo-controlled clinical trial of intravenous ribavirin therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Infect Dis* 164:1119, 1991 [PMID 1683355]
34. Nichol ST, Spiropoulou CF, Morzunov S, et al: Genetic identification of hantavirus associated with an outbreak of acute respiratory illness. *Science* 262:914, 1993 [PMID 8235615]
35. Duchin JS, Koster FT, Peters CJ, et al: Hantavirus pulmonary syndrome: a clinical description of 17 patients with newly recognized disease. *N Engl J Med* 330:949, 1994 [PMID 8121458]
36. Elliott LH, Ksiazek TG, Rollin PE, et al: Isolation of the causative agent of *Hantavirus* pulmonary syndrome. *Am J Trop Med Hyg* 51:102, 1994 [PMID 8059907]
37. Wells RM, Estani SS, Yadon ZE, et al: An unusual hantavirus outbreak in southern Argentina: person-to-person transmission? *Emerg Infect Dis* 3:171, 1997
38. McCormick JB, King IJ, Webb PA, et al: Lassa fever: effective therapy with ribavirin. *N Engl J Med* 314:20, 1986 [PMID 3940312]
39. Shope RS, Meegan JM: African hemorrhagic fevers caused by Marburg and Ebola viruses. *Viral Infections of Humans, Epidemiology and Control*, 4th ed. Evans AS, Kaslow RA, Eds. Plenum Medical Book Company, New York, 1997, p 139
40. Swanepoel R, Leman PA, Burt FJ, et al: Experimental inoculation of plants and animals with Ebola virus. *Emerg Infect Dis* 2:321, 1996 [PMID 8969248]
41. McCormick JB: *Filovirus* infections. *Kass Handbook of Infectious Diseases; Exotic Viral Infections*. Porterfield JS, Ed. Chapman & Hall Medical, London, 1995, p 319
42. Jahrling PB, Geisbert TW, Dalgard DW, et al: Preliminary report: isolation of Ebola virus from monkeys imported to USA. *Lancet* 335:502, 1990 [PMID 1968529]

43. Umenai T, Krzysko R, Bektimirov TA, et al: Japanese encephalitis: current worldwide status. Bull World Health Organ 63:625, 1985 [PMID 3002650]
44. Rosen L: The natural history of Japanese encephalitis. Annu Rev Microbiol 40:395, 1986
45. Inactivated Japanese Encephalitis Virus Vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 42(RR-1): 1, 1993
46. Mackenzie JS, Lindsay MD, Coelen RJ, et al: Arboviruses causing human disease in the Australasian zoogeographic region. Arch Virol 136:447, 1994 [PMID 8031248]
47. Ackermann R, Kruger K, Roggendorf M, et al: Spread of early-summer meningoencephalitis in the Federal Republic of Germany. Dtsch Med Wochenschr 111:927, 1986 [PMID 3709370]
48. Kunz C, Heinz FX, Hofmann H: Immunogenicity and reactogenicity of a highly purified vaccine against tick-borne encephalitis. J Med Virol 6:103, 1980 [PMID 7241091]
49. Powers AM, Oberste MS, Brault AC, et al: Repeated emergence of epidemic/epizootic Venezuelan equine encephalitis from a single genotype of enzootic subtype ID virus. J Virology 71:6697, 1997
50. Kaufman FH, Goldmann BJ: Rabies. Am J Emerg Med 4:525, 1986
51. Krebs JW, Holman RC, Hines U, et al: Rabies surveillance in the United States during 1991. J Am Vet Med Assoc 201:1836, 1992 [PMID 1483899]
52. Anderson LJ, Nicholson KG, Tauxe RV, et al: Human rabies in the United States, 1960 to 1979: epidemiology, diagnosis and prevention. Ann Intern Med 100:728, 1984 [PMID 6712036]
53. Rabies vaccine, adsorbed: a new rabies vaccine for use in humans. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 37:217, 1988
54. Remington PL, Shope T, Andrews J: A recommended approach to the evaluation of human rabies exposure in an acute-care hospital. JAMA 254:67, 1985 [PMID 3999352]
55. Jupp PG, McIntosh BM: Chikungunya virus disease. The Arboviruses: Epidemiology and Ecology, Vol II. Monath TP, Ed. CRC Press, Boca Raton, Florida, 1988, p 137
56. Carey DE: Chikungunya and dengue: a case of mistaken identity? J Hist Med Allied Sci 26:243, 1971
57. Doherty RL, Carley JG, Best JC: Isolation of Ross River virus from man. Med J Aust 1:1083, 1972

58. Gubler DJ: Transmission of Ross River virus by *Aedes polynesiensis* and *Aedes aegypti*. Am J Trop Med Hyg 30:1303, 1981
59. Fraser JR, Tait B, Aaskov JG, et al: Possible genetic determinants in epidemic polyarthrititis caused by Ross River virus infection. Aust N Z J Med 10:597, 1980 [PMID 6260071]
60. Pinheiro FP, Travassos da Rosa APA: Arboviral zoonoses of Central and South America. Handbook of Zoonoses, 2nd ed. Beran GW, Steele JH, Eds. CRC Press, Boca Raton, Florida, 1994, p 201
61. Holmes GP, Chapman LE, Stewart JA, et al: Guidelines for the prevention and treatment of B-virus infections in exposed persons. The B Virus Working Group. Clin Infect Dis 20:421, 1995

Figuras

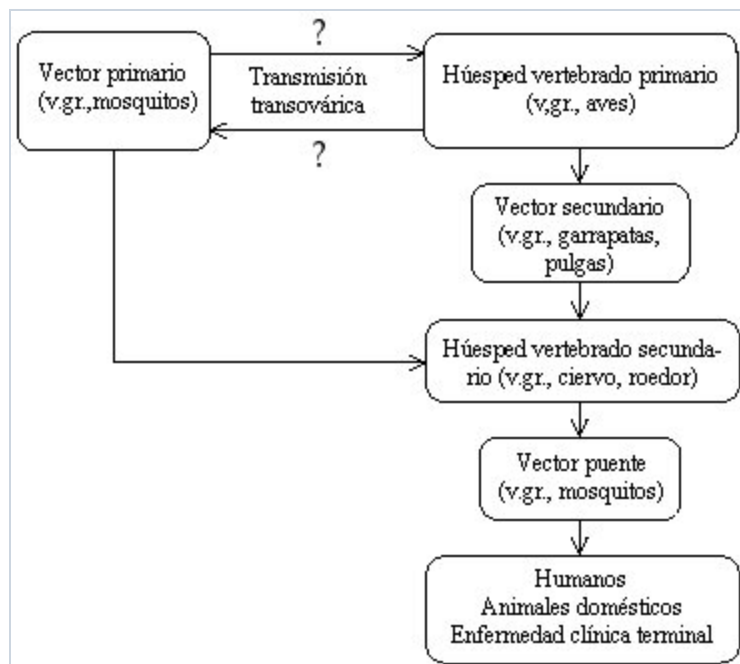


Figura 1 Ciclo de mantenimiento del arbovirus. En esta figura se muestra el ciclo general de mantenimiento de los arbovirus.