

Fiebres hemorrágicas por Arenavirus en Latinoamérica

Hemorrhagic fever Arenaviruses in Latin America

Ella Soto, Salim Mattar¹

Resumen

Las fiebres hemorrágicas virales producidas por Arenavirus incluyen a los virus endémicos en África (Lassa) y el virus de la coriomeningitis linfocítica (LCMV), de distribución mundial, y los Arenavirus del Nuevo Mundo o Complejo Tacaribe, que incluye a los virus endémicos en las Américas (Junín, Machupo, Guanarito, Sabiá, Pichinde, entre otros). Los huéspedes naturales son los roedores y la infección en humanos se produce por el contacto con la orina y excretas. Las manifestaciones clínicas inicialmente son indistinguibles de otras fiebres hemorrágicas producidas por bacterias, parásitos y otros virus, constituyéndose esto en un problema de salud pública, por lo que se requiere realizar el diagnóstico diferencial utilizando técnicas serológicas y moleculares.

Palabras clave: Fiebres hemorrágicas virales, Arenavirus, virus Junín, virus Guanarito, virus de Lassa, virus de la coriomeningitis linfocítica.

Abstract

Viral hemorrhagic fevers caused by Arenaviruses include endemic viruses in Africa (Lassa fever) and lymphocytic choriomeningitis virus (LCMV) of worldwide distribution, and the New World Arenavirus or Tacaribe Complex, which includes endemic viruses in the Americas (Junin, Machupo, Guanarito, Sabia, Pichinde, among others). The natural hosts are rodents and human infection occurs through contact with urine and excrements. The clinical manifestations are initially indistinguishable from other viral hemorrhagic fevers caused by bacteria, parasites and other viruses, constituting a public health problem. So it requires a differential diagnosis using serological and molecular techniques..

Key words: Viral hemorrhagic fevers, Arenavirus, Junin virus, Guanarito virus, Lassa virus, lymphocytic choriomeningitis virus.

Fecha de recepción: 9 de mayo de 2010
Fecha de aceptación: 15 de agosto de 2010

¹ Ph.D, Universidad de Córdoba, Instituto de Investigaciones Biológicas del Trópico. Maestría en Microbiología Tropical. Montería, Córdoba (Colombia). mattarsalim@hotmail.com

Correspondencia: Universidad de Córdoba, Instituto de Investigaciones Biológicas del Trópico, carrera 6ª N° 76 - 103 Montería, Córdoba (Colombia).

INTRODUCCIÓN

Las fiebres hemorrágicas virales por Arenavirus describen un síndrome caracterizado por la presencia de fiebre y sistema vascular afectado, acompañado de hemorragias y sangrado que pone en peligro la vida del paciente. Son causadas por un grupo de virus tipo ARN y su mantenimiento depende del roedor huésped; de esta forma, el virus está geográficamente delimitado a la zona donde viven sus reservorios. Inicialmente los Arenavirus producen una infección aguda con una sintomatología inespecífica, la cual se vuelve más característica en las fases tardías de la enfermedad, cuando se produce un fallo orgánico que puede conducir a la muerte. Las fiebres hemorrágicas virales poseen altas tasas de mortalidad, son difíciles de diagnosticar y distinguir clínicamente de otras fiebres hemorrágicas bacterianas, parasitarias y virales, y requieren de un diagnóstico de laboratorio eficaz y específico para tratar adecuadamente al paciente y disminuir el riesgo de transmisión. Actualmente se desconocen muchos aspectos sobre el origen, la patogenia, el tratamiento y el control de estas enfermedades en Colombia y Latinoamérica, y su diagnóstico es confuso y muchas veces queda sin definir.

El objetivo de esta revisión es mostrar la importancia de las fiebres hemorrágicas producidas por Arenavirus y estudiar la ecología médica de sus vectores.

CARACTERÍSTICAS BIOLÓGICAS DE LOS ARENAVIRUS

Arenaviridae se caracterizan morfológicamente por ser partículas esféricas con un diámetro promedio entre 110 y 130 nanómetros, están

recubiertos por una membrana lipídica que contiene proyecciones glucoprotéicas en su superficie. Poseen partículas granulosas que son ribosomas adquiridos de las células que los hospedan; por esta característica microscópica se les denominó “arena”. Su genoma está compuesto por ARN monocatenario y formado por dos segmentos lineales: un segmento largo (L), que codifica la polimerasa viral, un segmento corto (S), que codifica a la nucleoproteína (NP) y dos glucoproteínas (GP1 y GP2). Estos segmentos de ARN son de cadena simple y existen en forma esférica dentro del virión. *Arenaviridae* incluye 23 especies virales y dentro del género se encuentran los causantes de fiebres hemorrágicas en el hombre (virus Lassa, Machupo, Guanarito, Junín y Sabiá).

Los Arenavirus se clasifican en dos grupos antigénicos diferentes:

Los del Viejo Mundo, que incluyen a los virus endémicos en África (Lassa) y el virus de la coriomeningitis linfocítica (LCMV) de distribución mundial, y los Arenavirus del Nuevo Mundo o Complejo Tacaribe, que incluye a los virus endémicos en las Américas (Junín, Machupo, Guanarito, Sabiá, Pichinde, entre otros) (1,2).

Los Arenavirus se transmiten entre los roedores a través de la orina, causando en ellos infección crónica. El hombre se infecta cuando entra en contacto con el virus excretado por el roedor, y por ello su distribución geográfica coincide con la distribución del roedor específico (tabla 1).

Patogénesis y respuesta inmune. Los mecanismos por los cuales se produce la enfermedad y su control en el humano, para todos los Arenavirus, son en gran parte desconocidos.

Investigaciones realizadas en pacientes con fiebre hemorrágica argentina (FHA) y con fiebre de Lassa han revelado la ausencia de inmunocomplejos circulantes, de activación del sistema del complemento y depósito de inmunoglobulinas y C3 en los órganos de los pacientes, lo que ha llevado a concluir que la patogénesis de la infección por Arenavirus se atribuye al daño directo del virus sobre el sistema sanguíneo. Los estudios clínicos experimentales demuestran que los Arenavirus se multiplican en las células del tejido linfoide, causando viremia prolongada, produciendo un efecto citopático directo en macrófagos y leucocitos polimorfonucleares, lo que resulta en activación de los factores plasmáticos y alteración de la permeabilidad capilar. Otros mecanismos pueden contribuir a la patogénesis de la enfermedad; por ejemplo, en pacientes con fiebre hemorrágica venezolana (FHV) y fiebre hemorrágica argentina (FHA), se encuentran altos niveles de interferón alfa, lo cual demuestra una correlación entre estos títulos y la evolución de la enfermedad, pero sin establecerse aún el papel que desempeña el daño tisular (3-4).

Probablemente los Arenavirus son capaces de ocasionar inmunosupresión en los roedores infectados, lo que facilita su cronificación y contribuye a la patogenicidad en los humanos. El mecanismo exacto por el que se produce la hemorragia y el aumento de la permeabilidad vascular no es del todo conocido, pero se han observado cambios histopatológicos mínimos en los tejidos del hospedador, y no existe evidencia de la implicación de las células inflamatorias. Por otro lado, se ha demostrado que la invasión directa del endotelio vascular por el virus y la secreción de citoquinas por parte de los macrófagos pueden ser en parte responsables de algunos de los cambios circulatorios que

se producen y se han asociado a un peor pronóstico (1).

Virus de la coriomeningitis linfocítica (LCMV). Es el prototipo de la familia *Arenaviridae*, por haber sido el primero de estos agentes aislado en 1933 durante la epidemia de encefalitis de San Luis (EE.UU.). El LCMV es el Arenavirus de más amplia distribución geográfica, comprendiendo América, Europa, Asia, África y Oceanía, continentes todos en los que se ha dispersado su reservorio: el roedor *Mus domesticus*. La actividad del virus LCMV fue notificada por primera vez en Argentina a comienzos de la década de los setenta en seres humanos y roedores por la presencia de anticuerpos, confirmándose su actividad por el aislamiento de una cepa del virus LCMV en la provincia de Córdoba (6,7). Estudios posteriores detectaron anticuerpos en roedores, en seres humanos y aislaron otras cepas a partir del roedor *Mus domesticus* en dos casos de enfermedad humana (8,9). Estos hallazgos tuvieron lugar en áreas urbanas y rurales de las provincias de Córdoba, Santa Fe y Buenos Aires; no obstante, la distribución del virus se supone mucho mayor. Aunque se estima que la mayoría de los casos humanos son inaparentes, es importante incorporar el estudio de LCMV al diagnóstico diferencial en los síndromes neurológicos y en enfermedades febriles indiferenciadas (10,11).

Mecanismo de transmisión del LCMV. La historia natural de los Arenavirus está caracterizada porque generalmente infectan a un número limitado de especies de pequeños roedores, los que actúan como reservorios y habitan en áreas geográficas bien definidas. La única excepción es el LCMV de distribución mundial, que encuentra su reservorio en el *Mus domesticus* (12,13). Los roedores se infectan crónicamente y liberan virus en

las secreciones orofaríngeas, orina y materia fecal. Existen evidencias de que la inhalación del virus sería la principal vía de transmisión para el hombre, aunque no se descartan otras vías de entrada, como las mucosas, ingestión o pequeñas escoriaciones de la piel (figura 1). Además del ratón doméstico, en los últimos años, el hámster sirio está ganando importancia como fuente de infección para el hombre. Se han producido pequeños brotes de infecciones en personas que participaron en trabajos de investigación biomédica en los que utilizaron hámsters. Entre 1968 y 1971 se detectaron infecciones en el oeste de Alemania, las cuales fueron diagnosticadas por la detección de anticuerpos contra el LCMV en personas que poco antes de su enfermedad

habían estado en contacto con mascotas hámsters (11).

Los episodios en EE.UU. y Alemania señalan la importancia de los hámsters como fuente de infección por LCMV; mientras que este animal no es un verdadero portador a lo largo de la vida, puede circular y excretar el virus por periodos de 2 o 3 meses después de su infección (14).

En 1969 en Argentina, provincia de Córdoba, del cerebro y sangre de un *Mus musculus* campestre se aisló un virus letal para el ratón albino suizo adulto, con un periodo de incubación de unos 6 días, al cabo de los cuales aparecieron las convulsiones y la muerte. Este agente, denominado Cba An

Tabla 1. Identificación y localización geográfica de los roedores descritos como reservorios de Arenavirus (5)

ARENAVIRUS / SEROGRUPO	RESERVORIO Subfamilia, especie	DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA
Serogrupo del Viejo Mundo	<i>Murinae</i>	Todo el mundo
Coriomeningitis linfocítica LCMV	<i>Mus musculus</i>	
Serogrupo Nuevo Mundo	<i>Sigmodontinae</i>	Brasil Brasil Brasil Brasil Venezuela Venezuela Argentina Argentina Argentina Bolivia Bolivia Bolivia Paraguay Colombia Perú
Amapari AMAV*	<i>Oryzomyz capito</i>	
Flexal FLEV*	<i>Oryzomyz sp.</i>	
Sabiá SABV	<i>Desconocido</i>	
Cupixi*	<i>O. capito</i>	
Guanarito GTOV	<i>Zygodontomys brevicauda</i>	
Piritral PIRV*	<i>Sigmodon alstoni</i>	
Junín JUNV	<i>Calomys musculinos</i>	
Oliveros OLVV*	<i>Bolomys obscurus.</i>	
Pampa PAMV	<i>Bolomys sp</i>	
Latino LTAV*	<i>Calomys callosus</i>	
Machupo MACV	<i>Calomys callosus</i>	
Chapare	<i>Desconocido</i>	
Paraná PARV*	<i>Oryzomyz buccinatus</i>	
Pichinde*	<i>Oryzomyz albigularis</i>	
Allpahuayo	<i>Oecomys bicolor</i>	

Fuente: Referencia [5].

*Actualmente considerados no patógenos.

13065, dio reacciones idénticas a las de la cepa del LCMV. El aislamiento de esta cepa y la evidencia serológica de su actividad en *Mus musculus* señala la presencia de un Arnavirus diferente del virus Junín en zonas endémicas de fiebre hemorrágica argentina. Hay otras especies animales a partir las cuales el virus ha sido aislado en la naturaleza, como los monos, los cobayos y los perros. El papel que juegan éstas en la difusión del virus al hombre es indeterminado y parece ser poco importante (15).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL LCMV

La infección en humanos evoluciona por lo general subclínicamente, con aparición de anticuerpos en sangre. Cuando se manifiesta clínicamente puede presentar tres formas: a) enfermedad febril no diferenciada, de sintomatología gripal, b) meningitis aséptica y c) meningoencefalitis. La enfermedad comienza con un cuadro febril, mialgias, dolor retroocular, decaimiento y anorexia. Puede haber artralgias, artritis, parotiditis u orquitis. La remisión se produce en una semana o aparece la meningitis aséptica. Rara vez progresa hacia una encefalitis, la cual puede ser fatal. Las pruebas de laboratorio muestran leucopenia y trombocitopenia, como en la FHA, y elevación de LDH y TGO. El LCR, en los casos con compromiso neurológico, puede presentar recuentos celulares entre 100 y 1.000 linfocitos y glucosa normal o baja. La infección prenatal se adquiere por vía transplacentaria y está asociada a la aparición de hidrocefalia y otras alteraciones congénitas (14,15).

Fiebre de Lassa. La enfermedad fue observada por primera vez en 1969, en una enfermera misionera de una localidad en el nordeste de

Nigeria; después de su admisión al hospital se desarrollaron dos casos más en contacto con enfermeras de ese hospital. Debido a las circunstancias que rodean a este brote y el hecho de que dos de las tres personas afectadas murieron, la enfermedad fue considerada grave. La fiebre de Lassa es endémica en Nigeria, Sierra Leona, Liberia y Guinea; y se estima que produce aproximadamente unas 5.000 muertes al año. La fiebre de Lassa ha originado ocasionalmente casos importados en Europa, Estados Unidos, Japón y Canadá (16,17).

El único reservorio conocido para el virus de Lassa es *Mastomys sp*, uno de los roedores semidomésticos más frecuentes en África. La enfermedad sigue el patrón estacional con los mayores picos de incidencia durante la estación seca (enero a marzo), aunque en las zonas endémicas se presentan casos durante todo el año (18,19). Se han observado dos tipos de brote: el primero asociado a hospitales que se desarrolla como resultado de la exposición con pacientes, visitantes y personal médico; el segundo tipo es la infección que se adquiere en el hogar u otros entornos comunitarios.

Mecanismo de transmisión del virus Lassa.

El modo de transmisión al hombre se da por contacto directo con los roedores y sus excreciones y secreciones; al comer la carne cruda de los roedores, por contacto con alimentos y bebidas contaminadas por los roedores y también podría ser por el aire. La propagación del virus también se da en el entorno hospitalario ya sea de persona a persona, contacto con el aire, contacto directo, la distribución de alimentos, bebidas, instrumentos clínicos, objetos y utensilios (20,21).

Características clínicas del virus Lassa.

El periodo de incubación es de 6 a 14 días

aproximadamente. La enfermedad tiene un comienzo insidioso, se presenta malestar general, astenia, cefalea, dolor de garganta, dolores musculares, dolores abdominales, pérdida del apetito, náuseas, vómitos y diarrea. Con la fiebre aparece somnolencia, visión borrosa, petequias, se presenta faringitis con manchas blancas en el paladar blando, faringe y pilares amigdalinos. La fiebre de Lassa se presenta con signos y síntomas indistinguibles de otras enfermedades febriles como la malaria y de otras fiebres hemorrágicas como el ébola (22). En los casos graves, los pacientes suelen presentar edema facial, derrame pleural, hemorragia bucal, nasal, vaginal o del tracto gastrointestinal e hipotensión. También puede presentarse proteinuria. En las últimas etapas se puede observar choque, convulsiones, temblores, desorientación y coma. Se produce sordera en el 25% de los pacientes, de los cuales la mitad recuperan la función auditiva al cabo de uno a tres meses (23).

Fiebre hemorrágica argentina por el virus Junín. La fiebre hemorrágica argentina (FHA) fue descrita como una nueva patología a comienzos de los cincuenta y hacia 1958 se reportó como su agente etiológico al virus Junín. El ratón de campo *Calomys musculinus* se ha identificado como el reservorio principal del virus Junín. La fiebre hemorrágica argentina es predominante del área rural, afecta a los varones adultos con ocupaciones agrícolas, en particular en cosechas de maíz en un 80%, en la cual de 1.000 casos analizados, el 63% oscilaba entre 20 y 49 años de edad. La distribución es geográfica y estacional. La zona endemo-epidémica se reconoció por primera vez en el noreste de la provincia de Buenos Aires; en 1958 su área se estimó 16.000 km² (24, 25).

Desde ese año se ha extendido a la zona oeste y norte, incluyendo otros lugares adyacentes de dos provincias, Córdoba y Santa Fe. En 1970 el área afectada se estimó en 80.000 km² y en ella vivía una población de 800.000 personas (26). La enfermedad es marcadamente estacional, con brotes a comienzo y a finales de verano (febrero), alcanza un pico en otoño (mayo) y termina a principio del invierno. La distribución estacional coincide con las labores agrícolas, especialmente las de maíz, y con la afluencia de trabajadores agrícolas transitorios; además, simultáneamente hay un aumento en la población de roedores silvestres (27). Entre 1958 y 1970 se notificaron más de 12.000 casos presuntivos de fiebre hemorrágica en la provincia de Buenos Aires y alrededor de 600 casos desde 1964 hasta 1970 en el sudeste de la provincia de Córdoba; de los 1.671 casos que fueron notificados, sólo 986 probaron mediante confirmación virológica haber padecido la infección por el virus Junín.

Mecanismo de transmisión del virus Junín.

Aunque se desconoce el mecanismo exacto de la transmisión del virus al ser humano, hay indicios de que su principal vía de propagación es por aerosol. Puede ser por el polvo en suspensión en el aire contaminado por excreciones o secreciones de los roedores, o por vía oral a través de la ingestión de alimentos y bebidas contaminadas. También es posible que la enfermedad se adquiriera a través de abrasiones de la piel en el transcurso de las labores agrícolas durante la manipulación de materiales contaminados con excretas de roedores (28,29).

Características clínicas del virus Junín. La enfermedad presenta un síndrome que incluye manifestaciones de insuficiencia renal, cardiovascular y participación hemática; así como pronunciadas manifestaciones neu-

rológicas. La enfermedad dura entre 7 y 14 días, es de comienzo insidioso y progresivo, con escalofríos, astenia, malestar, dolor de cabeza, dolor retro-ocular, dolor muscular, vómito, náuseas y anorexia. Además, fiebre con temperaturas mayores de 38°C, petequias en cara, cuello, tórax y linfadenopatías (30). En los casos más graves hay alteraciones motoras y psicosensoriales, con lengua seca, hipotensión, oliguria, bradicardia relativa, y en el peor de los casos hemorragias en las encías, cavidades nasales, hematemesis, hematuria y melena. En los casos no mortales hay una marcada diuresis y una rápida mejora en los días siguientes, sin embargo, la convalecencia se prolonga. Infecciones clínicamente inaparentes son muy raras (31).

Fiebre hemorrágica venezolana (Guanarito).

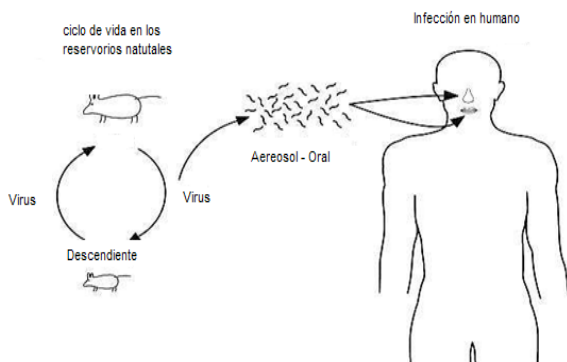
La fiebre venezolana tiene una distribución muy localizada al sur del estado de Portuguesa en Venezuela, y aunque se presentan casos durante todo el año, parece que existe un pico estacional entre noviembre y enero. Los agricultores son los que tiene mayor riesgo de infección (32). El virus Guanarito es mantenido en la naturaleza por el *Zygodontomys brevicauda*, ratón de caña de azúcar, en el cual el virus establece una infección aguda y persistente. La enfermedad afecta principalmente a agricultores de edades entre 14 y 45 años, y el porcentaje actual de morbimortalidad en mujeres y niños aumenta progresivamente (33). Se ha demostrado la existencia de 9 serotipos diferentes, siendo el 6 y el 9 los más patógenos y letales. Los estados considerados como zona endémica son Portuguesa, Barinas y Guárico, mientras los estados de Apure y Cojedes son considerados áreas de alto riesgo (34).

Mecanismo de transmisión del arenavirus Guanarito. Una característica importante de

los Arenavirus es que en sus huéspedes naturales establecen una infección crónica de por vida, que resulta en viremia persistente con la eliminación del virus en forma continua, especialmente por orina, saliva y heces. El Arenavirus Guanarito es transmitido por el roedor *Zygodontomys brevicauda*, pero además se ha encontrado que otras especies de roedores predominantes en la región de los Llanos son susceptibles a la infección por el virus Guanarito, demostrado por la presencia de anticuerpos en un pequeño porcentaje de roedores de especies tales como: *Sigmodon alstoni*, *Rattus rattus*, *Proechimys guaire* y *Orizomys fulvences*. Por lo tanto, estas especies posiblemente son huéspedes finales y tienen muy poca importancia en la transmisión del virus (35).

Características clínicas de la infección por el virus Guanarito. Se manifiesta con un cuadro febril insidioso con manifestaciones inespecíficas, considerándose sospechoso; al tercer día de la evolución del cuadro clínico el paciente presenta: fiebre, malestar general, cefaleas, artralgia, mialgias, vómitos, diarrea, leucopenia y trombocitopenia con valores cercanos a lo normal. A partir del cuarto día aparecen: petequias, equimosis, leucopenia y trombocitopenias acentuadas, gingivorragia y/o epistaxis, dolor abdominal, principalmente en el epigastrio y en el hipocondrio derecho; también puede haber distensión abdominal. Se ve afectado el estado neurológico, irritación, agitación, agresividad y también puede haber temblor fino en las extremidades superiores. En los pacientes que cursan con una evolución más severa se puede observar: sangrado por el sitio de la venopunción, tos, taquipnea, signos de dificultad respiratoria, hemorragias profusas por orificios naturales, hematemesis, melena, convulsiones tónico-clónicas generalizadas,

estupor, coma y se puede producir el fallecimiento del paciente (36).



Fuente: Referencia [39].

*Modificado de Medical Microbiology the University of Texas Medical Branch at Galveston. 4th edition.1996.

Figura 1. Mecanismo de transmisión de Arenavirus desde roedores reservorios a humanos.

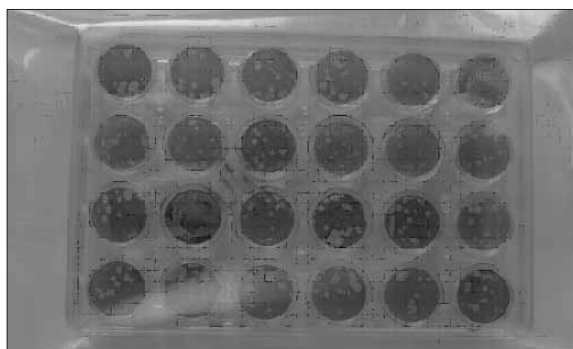
Virus Pichindé de Colombia. Es un virus del Complejo Tacaribe de los Arenavirus, que fue aislado en 1965 a partir de tejidos como hígado, bazo y riñón del roedor *Oryzomys albigularis* en un bosque en el valle Pichindé de Colombia (37). Este Arenavirus produce una infección persistente en su huésped natural y no es patógeno para el hombre. El virus Pichindé ha servido como modelo para estudiar las características patológicas y virales de los Arenavirus, el cual se basa en un pasaje adaptado de la cepa Arenavirus del Nuevo Mundo Pichindé (ADPIC), que es muy virulenta para los conejillos de Indias puros, y produce en ellos características similares a las fiebres hemorrágicas en los humanos. No se ha documentado la actividad de Arenavirus en sus reservorios huéspedes naturales, sin embargo, en países vecinos suramericanos se ha demostrado la infección por estos agentes, causantes de las fiebres hemorrágicas; es por

esto que se justifica investigar Arenavirus autóctonos que permitan desarrollar métodos diagnósticos diferenciales con otras fiebres hemorrágicas de origen desconocido mediante técnicas serológicas y moleculares (38).

Diagnóstico diferencial de las fiebres hemorrágicas virales. Puede establecerse utilizando los siguientes criterios: historia epidemiológica, signos y síntomas iniciales y alteraciones hematológicas. Se consideran diagnósticos diferenciales otras fiebres hemorrágicas, tales como: dengue, paludismo, fiebre amarilla, hepatitis B y C, leptospirosis, fiebre tifoidea, fiebre hemorrágica con síndrome renal, hantavirus, mononucleosis infecciosa, rickettsias, borrelia, meningococo, discrasias sanguíneas, entre otras (40).

Diagnóstico de laboratorio de las infecciones por Arenavirus. En primera instancia se deben realizar técnicas serológicas para la detección de anticuerpos específicos clase IgG en muestras de suero recolectadas en la fase convaleciente de la enfermedad. Se puede utilizar la técnica IFI cuantitativa o ELISA, para la detección de anticuerpos específicos tipo IgM e IgG. La detección de IgM o la determinación de un aumento de cuatro veces en el título de IgG son considerados criterios diagnósticos de infección aguda. Los ensayos para la detección de IgM constituyen una de las herramientas más sensibles para la identificación de la infección aguda y son los de mayor especificidad (41). La técnica de neutralización por reducción en placas (PRNT) es el método de elección para diferenciar las distintas especies de Arenavirus (Figura 3). La detección viral de las muestras puede realizarse mediante cultivo celular o mediante RT-PCR. El aislamiento viral se puede realizar en células VERO a partir de sueros y exudados faríngeos, obtenidos

entre los 3 -10 días posteriores al inicio de la sintomatología. Los Arenavirus tardan en crecer entre 1 a 10 días, y lo hacen sin producir efecto citopático aparente. El ARN viral puede detectarse mediante RT-PCR de suero, plasma, orina, exudados faríngeos y varios tejidos. Esta técnica, además de permitir la identificación viral mediante secuenciación, se prefiere actualmente sobre el cultivo por su mayor seguridad, especificidad y menor costo (42).



Fuente: Fotografía original tomada por los autores en el Instituto Nacional de Enfermedades Virales humanas -INEVH-, Pergamino (Argentina).

Figura 3. Neutralización en placa del virus Junín

Tratamiento. La ribavirina ha demostrado ser efectiva en algunos estadios de infecciones por virus Lassa en monos *Macacus rhesus* y seres humanos. La administración de ribavirina por vía intravenosa a pacientes con fiebre de Lassa en los primeros días de la enfermedad reduce el riesgo de morir desde un 55 a 5%. La dosis inicial es de 1 gr., seguida por 1 gr. diario, administrado en cuatro dosis por cuatro días, y luego 0.5 grs. diarios por seis días (43, 44). La ribavirina oral también ha sido efectiva pues reduce la tasa de mortalidad en pacientes con esta enfermedad. La ribavirina ha tenido actividad antiviral contra el virus Junín y Guanarito *in vitro*, así

como en el tratamiento de pacientes con FHA; recientemente se ha demostrado la efectividad antiviral de esta droga en el tratamiento de uno de los investigadores que se infectó en el laboratorio cuando trabajaba con el virus Sabiá. La administración de ribavirina durante los primeros días de la aparición de los síntomas modificó el curso y la severidad de la enfermedad (44,45).

Vacunas. La única vacuna existente para los Arenavirus causantes de fiebres hemorrágicas es contra el virus Junín (FHA), cuya eficacia ha sido demostrada al disminuir drásticamente la mortalidad (46,47). La vacuna denominada Candid # 1TM es segura inmunogénicamente y su eficacia en hombres de 15 a 65 años de edad fue del 95.5%. La vacunación frente a FHA está regulada como medida de protección para viajeros internacionales. Sin embargo, los niños menores de 6 meses, mujeres embarazadas e inmunocomprometidos, así como las personas que presenten alergia a las proteínas del huevo o la gelatina, pueden ser excluidos de la vacunación. La vacuna debe ser administrada al menos diez días antes del viaje y tiene una validez de 10 años. Es de señalar que se han descrito casos de reacciones adversas debidas a la vacunación, tratándose generalmente de reacciones leves, aunque se han descrito casos de reacciones graves a la vacunación, presentándose bien como enfermedad neurotrópica o como enfermedad viscerotrópica (48, 49).

Plasmaterapia. Otra alternativa de tratamiento de la FHA es la transfusión de plasma con alto contenido de anticuerpos específicos contra el virus Junín. Este procedimiento puede reducir la mortalidad en un 15-30% cuando se administra tempranamente, aunque presenta los riesgos propios de los hemoderivados y

el 10% de los pacientes tratados pueden desarrollar el síndrome neurológico tardío (50).

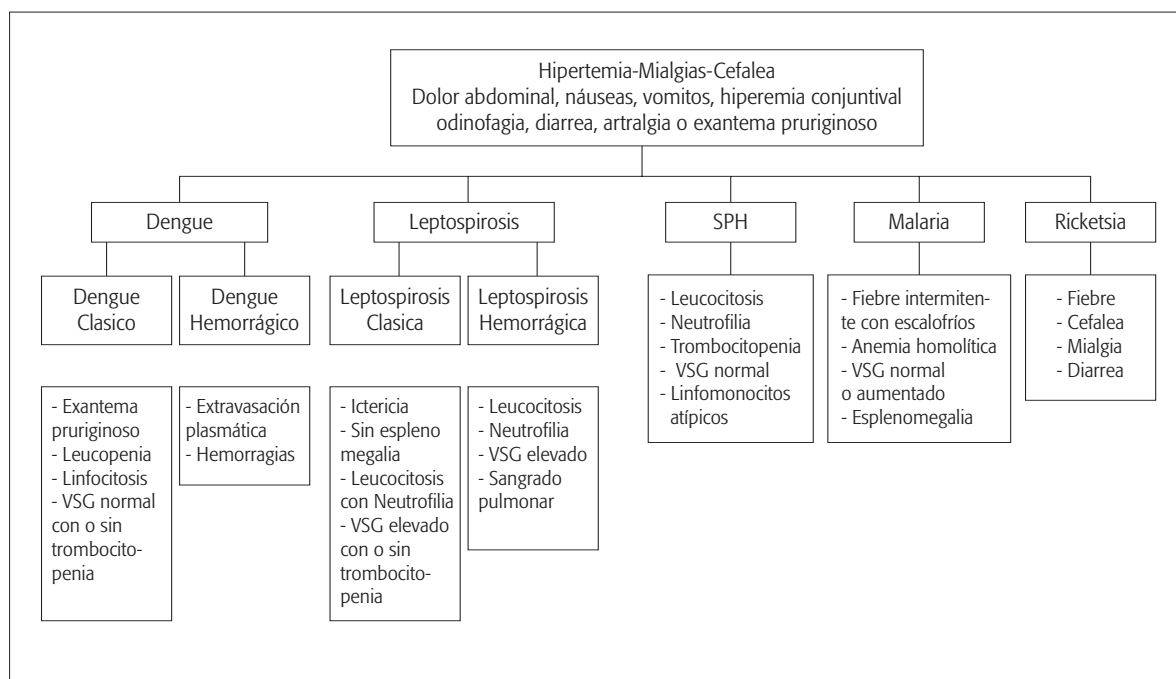
CONCLUSIONES

Las fiebres hemorrágicas producidas por Arenavirus cursan con características clínicas similares, excepto la meningitis aséptica producida por el virus de la coriomeningitis linfocítica, el diagnóstico de estas fiebres es inespecífico si se tiene en cuenta que algunas bacterias intracelulares como la rickettsia, leptospira, fiebres parasitarias como malaria y algunas otras virales como dengue, de alta endemicidad en el Caribe colombiano, presentan síntomas y signos clínicos que se confunden con los de las fiebres hemorrágicas

producidas por los Arenavirus. En Colombia se aisló el virus Pichindé del roedor reservorio natural *Oryzomys albigularis*, el cual no es patógeno para los humanos, pero si tenemos en cuenta que en países suramericanos vecinos al nuestro, como Venezuela, se aislaron cepas patógenas para humanos del virus Guanarito, en Bolivia el virus Machupo, en Argentina el virus Junín altamente patógeno, es necesario que en Colombia se realicen investigaciones de ecología médica, diagnósticos serológicos y moleculares y se avance en programas de promoción, prevención y en el posible desarrollo de vacunas.

Conflicto de interés: Ninguno.

Financiación: Universidad de Cordoba.



Fuente: Modificado de un cartel divulgativo del Ministerio de Salud de Argentina, Servicio de zoonosis, Hospital F.J. Muñoz (GCBA), Buenos Aires (Argentina); y adaptado con las patologías hemorrágicas de Colombia.

Figura 2. Posible guía para Colombia del diagnóstico diferencial de las fiebres hemorrágicas*

REFERENCIAS

1. Crballal G, Videla CM, Merani MS. Epidemiology of Argentine hemorrhagic fever. *Eur J Epidemiol* 1988; 4(2):259-274.
2. Cummins D. Arenaviral Hemorrhagic fevers. *Blood Rev* 1991; 5(3):129-37.
3. Peter JS. Arenaviridae: The viruses and their replication. In: Fields virology BN. Knipe DM, Howley PM et al, Eds. Philadelphia: Lippincott- Raven publishers; 1996. p.1505-1519.
4. Peter CJ. Hemorrhagic Fevers: How they wax and wane. In: Scheld WN, Armstrong D, Hughes JM. In *Emerging infections*. Washington D.C.: Eds ASM Press; 1998. p.15-25.
5. Tesh RB. Viral hemorrhagic fevers of South America. 2002; 22(3): 287-295.
6. Gedúndez MI, Lledó L. Infección por hantavirus y otros virus transmitidos por roedores. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23 (8):492-500.
7. Ambrosio AM, Feuillade MR, Gamboa GS, Maiztegui JI. Prevalence of lymphocytic choriomeningitis virus infection in a human population of Argentina. *Am J Trop Med Hyg* 1994; 50(3):381-386.
8. Drosten C, Kummerer BM, Schmitz H, Gunter S. Molecular diagnostics of viral hemorrhagic fevers. *Antiviral Res* 2003; 57:61-87.
9. Maiztegui JI, Sabattini Ms, Barrera Oro JG. Actividad del virus de la coriomeningitis linfocitaria (LCM) en el área endémica de la fiebre hemorrágica argentina (FHA). I. Estudios serológicos en roedores capturados en la ciudad de Pergamino. *Medicina (Buenos Aires)* 1972; 32,131-137.
10. Riera L, Castillo E, Saavedra MC, Priotto J, Sottosanti J, me Polop J, Ambrosio AM. Serological study of the lymphochoriomeningitis virus (LCMV) in an inner city of Argentina. *J Med Virol.* 2005; 76(2):285-289.
11. Waggie K. Descriptions of selected agents and methods for Diagnosis and monitoring. In: Waggie K, Kagiya N, Allen AM, Nomura T, editors. *Manual of microbiologic monitoring of laboratory animals*. 2^a ed. US. Department of Health and Human Services; 1994. p. 35-40.
12. Skinner H, Knight E, Buckley L. The Hamster as a Secondary Reservoir Host of Lymphocytic Choriomeningitis Virus. *J Hyg* 1976; 76 (2): 299-306.
13. Armstrong D, Fortner JG, Rowe WP, Parker JC. Meningitis due to lymphocytic choriomeningitis virus endemic in a hamster colony. *J Am Med Assoc* 1969; 209:265-267.
14. Farmer TW, Haneway CA. Infections with the virus lymphocytic choriomeningitis. *Medicine* 1942; 21: 1-64.
15. Barton LL. Human infection with lymphocytic choriomeningitis virus. *Emerg Infect Dis* 2010; 16(6): 1046-1047.
16. Barton LL, Mets MB. Congenital lymphocytic choriomeningitis virus infection decade of rediscovery. *Clin Infect Dis* 2001; 3(3):370-374.
17. Colebunders R, Mariege JL, Coche JC, Pirenne B, Kempinaire S, Hantson P et al. A Belgian traveler who acquired yellow fever in the Gambia. *Clin infect Dis* 2002; 35:113-116.
18. Mahdy MS, Chiang W, McLaughlin B, Derksen K, Truxton BH, Neg K. Lassa fever: The first confirmed case imported into Canada. *Can Dis Wkly Rep* 1989; 15:193-198.
19. Ogbu O, Ajuluchukwu E, Uneke CJ. Lassa fever in west African sub-region: an overview. *J Vector Borne Dis* 2007; 44(1):1-11.
20. Walker DH, McCormick JB, Johnson KM, Webb PA, Komba-Kono G, Elliott LH, Gardner JJ. Pathologic and virologic study of fatal Lassa fever in man. *Am J Pathol* 1982 June; 107(3): 349 -356.
21. Carey DE, Kemp GE, White HA, Pinneo L, Addy RF, Fom ALMD, Stroh G, Casals J, Henderson BE. Lassa fever. Epidemiological aspects of the 1970 epidemic Jos Nigeria. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1972; 66(3): 402 - 408.

22. Banatvala JB. Lassa fever. *Br Med J.* 1986; 293(6557): 1256-1257.
23. McCormick JB, Fisher-Hoch SP. Lassa fever. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2002; 262:75-109.
24. McCormick J. B. Clinical, epidemiologic, and therapeutic aspects of Lassa fever. *Med Microbiol Immunol (Berl)* 1986; 175:153-5.
25. Frame JD, Baldwin JM, Gocke DJ, Troup JM. Lassa fever, a new virus disease of man from west Africa. I. Clinical description and pathological findings. *Am J Trop Med Hyg* 1970; 19: 670-676.
26. Peters CJ. Emerging infections: lessons from the viral hemorrhagic fevers. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2006; 117:189-96.
27. Mills JN, Ellis BA, Childs JE, McKee KT Jr, Maiztegui JI, Peters CJ, Ksiazek TG, Jarling PB. Prevalence of infection with Junin virus in rodent populations in the epidemic area of Argentine hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg* 1994; 51(5):554-62.
28. Casals J. Arenaviruses. *The Yale Journal of Biology and Medicine* 1975; 48,115-140.
29. Mills JN, Ellis BA, McKee KT Jr, Calderon GE, Maiztegui JI, Nelson GO, Ksiazek TG, Peters CJ, Childs JE. A longitudinal study of Junin virus activity in the rodent reservoir of Argentine hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg* 1992; 47(6): 749-63.
30. Mills JN, Ellis BA, McKee KT Jr, Ksiazek TG, Oro JG, Maiztegui JI, Calderon GE, Peters CJ, Childs JE. Junin virus activity in rodents from endemic and nonendemic loci in central Argentina. *Am J Trop Med Hyg* 1991; 44 (6): 589-597.
31. Charrel RN, de Lamballerie X. Arenaviruses other than Lassa virus. *Antiviral Res* 2003 Jan; 57(1-2):89-100.
32. Tesh RB, Wilson ML, Salas R, De Manzione NM, Tovar D, Ksiazek TG, Peters CJ. Field studies on the epidemiology of Venezuelan hemorrhagic fever: implication of the cotton rat *Sigmodon alstoni* as the probable rodent reservoir. *Am J Trop Med Hyg* 1993; 49(2):227-35.
33. Weaver S, Salas RA, de Manzione N, Fulhorst CF, Duno G, Utrera A, Mills JN, Ksiazek TG, Tovar D, Tesh RB. Guanarito virus(*Arenaviridae*) isolates from endemic and outlying localities in Venezuela sequence. Comparisons among and within strains isolated from Venezuela hemorrhagic Fever patients and rodents. *Virology* 2000; 266(1):189-195.
34. Salas RA, De Manzione N, Tesh R. Venezuelan hemorrhagic fever: eight years of observation. *Acta Científica Venezolana* 1998; 49 (Suppl 1):46-51.
35. Manzione N, Salas RA, Paredes H, Godoy O, Rojas L, Araoz F, Fulhorst CF, Ksiazek TG, Mills JN, Ellis BA, Peters CJ, Tesh RB. Venezuelan hemorrhagic fever: clinical and epidemiological studies of 165 cases. *Clin Infect Dis* 1998; 26 (2): 308-313.
36. Kenyon RH, Green DE, Maiztegui JI, Peters CJ. Viral strain dependent differences in experimental Argentine hemorrhagic fever (Junín virus) infection of guinea pigs. *Intervirology* 1988; 29(3):133-143.
37. Vezza AC, Bishop DH. Recombination between temperature- sensitives mutans of arenavirus pichinde. *J Virology* 1977; 24 (2): 712-715.
38. Aronson JF, Herzog NK, Jerelles TR. Pathological and Virological Features of Arenavirus Disease in Guinea Pigs 1994; 145 (1): 228-235.
39. Albretch T, Almond J, Alfa JM, Alton GG, Aly R, Asher D et al. Arenaviruses. Baron S, editor. *Medical Microbiology*. 4^aed. Galveston Texas; 1996.
40. Domingo C, Gascon Bustrenga J. Dengue and other hemorrhagic viral fevers. *Enferm Infec Microbiol Clin* 2005; 23(10): 615-26.
41. Gonzalez JP, Emonet S, de Lamballerie X, Charrel R. Arenaviruses. *Curr Top Microbiol Immunol* 2007; 315:253-88.

42. Drosten C, Kummerer BM, Schmitz H, Gunter S. Molecular diagnostics of viral hemorrhagic fevers. *Antiviral Res* 2003; 57:61-87.
43. Enria DA, Briggiler AM, Sánchez Z. Treatment of Argentine hemorrhagic fever. *Antiviral Res* 2008; 78(1): 132-139.
44. McCormick JB, King IJ, Webb PA, Scribner C L, Craven R B, Johnson K M et al. Lassa fever: effective therapy with rivabrin. *N Engl J Med* 1986; 314: 20-6.
45. Jahrling PB, Hesse RA, Eddy GA, Johnson KM et al. Lassa virus infection of rhesus monkeys: pathogenesis and treatment with ribavirin. *J Infect Dis* 1980; 141:580-589.
46. Barrera Oro JG, McKee KT Jr. Toward a vaccine against Argentine hemorrhagic fever. *Bull Pan Am Health Organ* 1991;25(2):118-126.
47. Maistegui JI, McKee KT, Barrera Oro JG, Harrison L H, Gibbs Ph, feuillade MR, Enria D A, Briggiler A M, Levis SC, Ambrosio A M, Halsey N A, Peters CJ et al. Protective efficacy of a live attenuated vaccine against Argentine hemorrhagic fever. AHF Study Group. *J Infect Dis* 1998; 177 (2): 277-283.
48. Feuillade MR, Enria D A. Análisis de la utilidad de la vacuna Candid 1 en la prevención de la fiebre hemorrágica argentina en niños. *Rev Panam Saude Pública* 2005;18(2):100-106.
49. Ambrosio A M, Saavedra M, Riera L, Fassio RM. La producción nacional de vacuna a virus Junín atenuado (Candid#1) anti-fiebre hemorrágica argentina. *Acta Bioquim Clin Latinoam* 2006; 40 (1): 5-17.
50. Enria D, Briggiler AM, Fernandez NJ, Levis SC, Maiztegui JI. Importance of dose neutralizing antibodies in treatment of Argentine hemorrhagic fever with immune plasma. *Lancet* 1984; 2:255-256.