



# **Fiebres hemorrágicas virales**

*Actualización, diagnóstico y tratamiento*

# **Fiebres hemorrágicas virales**

**Actualización, diagnóstico y tratamiento**

**Ernesto Vicente Peña  
Ana Liz Rodríguez Porto**



La Habana, 2010

Catalogación Editorial Ciencias Médicas

Fiebres hemorrágicas virales. Actualización, diagnóstico y tratamiento / Ernesto Vicente Peña et al.-La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2010.  
64 p.: il., tab.

WB 152

Fiebres Hemorrágicas Virales / diagnóstico, Fiebres Hemorrágicas Virales / quimioterapia, Fiebres Hemorrágicas Virales / terapia

Edición: Lic. Yudexy S. Pacheco Pérez  
Diseño: Ac. Luciano Ortelio Sánchez Núñez  
Realizador: Téc. Yamilet Hernández Rodríguez  
Emplante: Amarelis González LaO

© Vicente Peña, Ernesto, 2010  
© Sobre la presente edición:  
Editorial Ciencias Médicas, 2010

ISBN 978-959-212-616-9

Editorial Ciencias Médicas  
Calle 23 No. 202 entre N y O, edificio Soto  
El Vedado, La Habana  
CP- 10400, Cuba  
Teléfono: 832 5338, 838 3375  
E-mail: ecimed@infomed.sld.cu

## **Autores**

*Dr. Ernesto Vicente Peña.*

Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesor Auxiliar.  
Máster en Enfermedades Infecciosas.

*Dra. Ana Liz Rodríguez Porto.*

Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesora Auxiliar.  
Máster en Infectología y Enfermedades Tropicales.

*Dra. Lidia E. Rodríguez Scull.*

Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesora Auxiliar.  
Máster en Gerontología.

*Dra. Josefina Fernández Camejo.*

Especialista de I Grado en Medicina Interna. Asistente.  
Máster en Educación Médica.

*Dra. Alina Peri Cid.*

Especialista de I Grado en Medicina Interna. Asistente.  
Máster en Enfermedades Infecciosas.

*Dr. Emilio Martínez Almeida.*

Especialista de I Grado en Medicina Interna. Instructor.  
Máster en Infectología y Enfermedades Tropicales.

*Dra. María del Carmen Morales Castro.*

Especialista de I Grado Medicina Interna.  
Máster en Enfermedades Infecciosas.

*Dra. Deborah Martí Lago.*

Especialista de I Grado en Medicina Interna.  
Máster en Enfermedades Infecciosas.

*Dra. Aurora Castellanos Basulto.*

Especialista de I Grado en Medicina Interna.  
Máster en Enfermedades Infecciosas.

*Dr. José Manuel Riverón González.*

Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesor Auxiliar.

*Dra. Belkis Mercedes Vicente Sánchez.*

Especialista de I Grado en Medicina Interna. Especialista de II Grado en MGI.

Instructora de Medicina Interna.

Máster en Enfermedades Infecciosas.

*Dr. Horacio Izquierdo Delgado.*

Especialista de I Grado en Medicina Interna. Diplomado en Farmacoepidemiología.

# **Agradecimientos**

A Isabel Cristina Morales Velázquez  
Licenciada en Educación. Especialidad Matemática y Computación.

## Prefacio

*“Los virus son capaces de producir el apocalipsis de la humanidad”*

El estudio de las fiebres hemorrágicas virales (FHV's) constituye un tema de vital importancia para los médicos. Desde hace siglos, científicos realizan investigaciones en este sentido, tal es el caso del médico cubano Carlos J. Finlay, quien descubrió en el siglo XIX que era el mosquito *Aedes aegypti* el vector de una de estas fiebres (fiebre amarilla), lo cual permitió tomar medidas eficaces contra esta enfermedad y terminar la construcción de la vía interoceánica conocida como el Canal de Panamá.



Carlos J. Finlay (1833-1945).

El tema de las fiebres hemorrágicas virales cobra gran interés en la actualidad si se tienen en cuenta los efectos que sobre el planeta ocasiona y ocasionará el cambio climático al producir un sinnúmero de enfermedades infecciosas y aumentar la cantidad y virulencia de sus agentes etiológicos, así como el aumento en número de sus agentes transmisores (vectores), todo lo que influye negativamente sobre el desarrollo y el mantenimiento del hombre como especie.

en la Tierra. Es decir, que al aumentar estos seres microscópicos (virus), que actuarían como depredadores de los mamíferos (grandes primates) y dentro de estos el hombre, en el curso de aproximadamente 2-3 semanas después de contraer la infección, el ser humano pasaría a engrosar la lista de especies amenazadas de extinción y posteriormente la gran lista de especies en extinción.

Con frecuencia las personas se muestran incrédulas con respecto al nivel de peligrosidad de estas enfermedades; se olvidan de la llamada “guerra biológica (dengue hemorrágico en Cuba) y que en numerosos países existen laboratorios capaces de producir una mutación viral que provocaría que se abriera una página del tenebroso capítulo del bioterrorismo con la transformación de estos virus en el arma más letal conocida hasta ahora y su utilización contra cualquier posible enemigo; no obstante es preciso tener cuidado, el arma puede salirse de control y producir una gran mortandad (más grande que el SIDA y el paludismo) en la especie humana y poner a esta, como se mencionó anteriormente, en peligro de extinción.

La labor propuesta con esta publicación es actualizar el conocimiento acerca de estas enfermedades, insistir en la identificación de sus agentes etiológicos, mecanismo de transmisión, diagnóstico y la conducta a seguir ante una infección.

En el texto las enfermedades no se ordenan atendiendo a su virulencia, sino al contacto que los médicos cubanos han tenido con ellas y a las posibilidades que tendrán de verlas, conocerlas y combatirlas, para defender lo más preciado del hombre, su salud, su vida.

Mantenemos el criterio de que los médicos y todo el personal de salud deben conocer estas enfermedades y prepararse adecuadamente para efectuar un rápido diagnóstico ante su presencia y tomar las medidas adecuadas para combatirlas.

Los autores

# Contenido

## **Capítulo 1. Generalidades/ 1**

Fiebres hemorrágicas víricas/ 1

Cuadro clínico de las fiebres hemorrágicas/ 3

## **Capítulo 2. Dengue/ 5**

Etiología/ 5

Situación mundial/ 6

Epidemiología/ 7

Patogenia/ 9

Manifestaciones clínicas/ 12

Exámenes complementarios/ 14

Diagnóstico positivo/ 17

Diagnóstico diferencial/ 17

Tratamiento/ 17

Prevención/ 20

## **Capítulo 3. Fiebre amarilla/ 21**

Historia/ 21

Etiología/ 22

Vector: mosquito/ 22

Epidemiología/ 23

Patogenia/ 24

Manifestaciones clínicas/ 25

Diagnóstico diferencial/ 27

Respuesta inmunitaria/ 27

Exámenes complementarios/ 27

Diagnóstico específico/ 28

Tratamiento/ 28

Prevención/ 29

## **Capítulo 4. Fiebre hemorrágica por virus Ébola/ 31**

Epidemiología/ 32

Manifestaciones clínicas/ 33

Diagnóstico/ 34

Tratamiento/ 34

## **Capítulo 5. Fiebre hemorrágica por hantavirus/ 35**

Fiebre hemorrágica con síndrome renal/ 36

Diagnóstico/ 38  
Tratamiento/ 39  
Síndrome pulmonar por hantavirus/ 39  
Exámenes complementarios/ 41  
Tratamiento/ 42

**Capítulo 6. Fiebre hemorrágica de Marburg/ 43**

Etiología/ 43  
Epidemiología/ 44  
Transmisión/ 45  
Patogenia/ 45  
Manifestaciones clínicas/ 45  
Diagnóstico/ 46  
    Diagnóstico diferencial/ 47  
Tratamiento/ 48  
Prevención/ 48

**Capítulo 7. Fiebre hemorrágica por virus Lassa/ 50**

Concepto/ 50  
Patogenia/ 50  
Reservorio/ 50  
Anatomía patológica/ 51  
Cuadro clínico/ 52  
Examen físico/ 52  
Exámenes complementarios/ 53  
Diagnóstico diferencial/ 53  
Pronóstico/ 53  
Complicaciones/ 54  
Tratamiento/ 54

**Capítulo 8. Fiebre hemorrágica boliviana/ 55**

Cuadro clínico/ 55  
Diagnóstico/ 56  
Tratamiento/ 56

**Capítulo 9. Fiebre hemorrágica venezolana/ 57**

Historia y epidemiología/ 57  
Cuadro clínico/ 57  
Diagnóstico/ 58  
Tratamiento/ 58

**Capítulo 10. Fiebre hemorrágica argentina, de Junín o “Mal de los Rastrojos”/ 59**

Epidemiología/ 60

Manifestaciones clínicas/ 60

Diagnóstico/ 62

Tratamiento/ 62

**Bibliografía/ 63**

# Generalidades

*Ernesto Vicente Peña  
Belkis M. Vicente Sánchez*

## Fiebres hemorrágicas víricas

*Concepto:* esta denominación incluye a un grupo de enfermedades virales que produce un variado cuadro clínico y sus respuestas inmunológicas; se pueden manifestar de forma leve o complejizarse de manera grave y con frecuencia provocan la muerte del paciente que la contrae.

Estas enfermedades son el resultado de la infección por distintos virus conocidos como arbovirus (virus transmitidos por artrópodos), entre los que se encuentran los virus Ébola, Marburg y el de la fiebre amarilla.

Desde el punto de vista taxonómico los arbovirus pertenecen a la familia de los Arenovirus, Filovirus, Bunyavirus y Flavivirus, sin embargo resulta más útil clasificarlos por el cuadro clínico que producen (Cuadro 1.1); por ejemplo los que causan fiebre y exantemas como el virus del dengue, los que manifiestan signos y síntomas de encefalitis como las conocidas encefalitis San Luis, Venezolana, entre otras. Otro grupo lo integran aquellos que producen las fiebres hemorrágicas virales (FHV's), como el dengue, la fiebre amarilla y el virus del Ébola.

**Cuadro 1.1.** Arbovirus, clasificación clínica

- |  |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"><li>1. Los que producen fiebre y exantema: dengue y pappataci</li><li>2. Los que producen encefalitis: San Luis, Venezolana, California, Oropuche</li><li>3. Los que producen fiebres hemorrágicas: Ébola, Hantaan, Marburg, dengue, fiebre amarilla</li></ol> |
|--|

A continuación se mencionan otros conceptos necesarios para la mejor comprensión de este texto.

*Virus:* son los agentes infecciosos más pequeños (20-30 nm de diámetro) y contienen solo un tipo de ácido nucleico (ARN o ADN) en su genoma.

*Arbovirus o virus transmitidos por artrópodos:* son virus que persisten en la naturaleza, principalmente por la transmisión virológica entre los huéspedes (vertebrados susceptibles), por parte de artrópodos hematófagos (mosquitos, garrapatas, etc.). Habitan en todos los climas, excepto en los polos y predominan en los países con climas tropicales y subtropicales.

Estos virus contienen casi toda una cadena única de ARN; aunque algunos muestran ARN de doble cadena.

En los siguientes capítulos se tratan los arbovirus que producen como cuadro FHV's y su hábitat, como fiebre amarilla, dengue, Ébola, Marburg, fiebre hemorrágica venezolana (Guanarito), fiebre hemorrágica boliviana (Machupo), entre otros (Tabla 1.1).

**Tabla 1.1.** Fiebre hemorrágica. Distribución geográfica

<b>Virus</b>	<b>Distribución geográfica</b>
Fiebre amarilla	Centro, Sudamérica y África
Dengue	Caribe, Sudamérica y Sudeste de Asia
Chikungunya	África y Sudeste de Asia
Enfermedad Bosque Kyasanur	India
Fiebre hemorrágica de Omsk	Rusia
Fiebre hemorrágica de Crimen y el Congo	África, Este de Europa, Medio Oriente y Asia
Hantaan	Mundial
Marburg	Uganda, Sudán, África Occidental
Ébola	Congo, África
Fiebre de Lassa	África Occidental
Guanarito	Venezuela
Machupo	Bolivia
Junin	Argentina

Nadie es inmune ante el ataque de estas enfermedades, es decir, cualquier hombre puede adquirir una de estas fiebres transmitida por la picadura de artrópodos, mosquitos, pulgas, entre otros o al ponerse en contacto con las excretas o secreciones de animales infectados o en su defecto, por contacto directo con pacientes o primates enfermos, al manipular sus secreciones, sangre o ingestión de carnes infectadas (recordar que en África los primates constituyen fuente de alimentación).

Los reservorios de estos virus se pueden encontrar principalmente en animales como roedores, primates y en otros no conocidos hasta el momento como los que infectan a los grandes primates y desencadenan las graves epidemias en África.

Al llegar al organismo (sangre), el virus infesta las células linfoides y se replica; produce fiebre elevada, una reacción inmunológica que provoca severas

mialgias, artralgias, coagulación intravascular diseminada (CID) responsable de manifestaciones hemorrágicas, fallo multiorgánico (lesiones hepáticas, pulmonares, renales, encefálicas), choque y muerte; lo cual ocurre entre la segunda y tercera semana del inicio de la enfermedad.

Este cuadro tiene un periodo de incubación que oscila entre 2 y 30 días (algo mayor en el síndrome pulmonar por Hantaan) y presenta una mortalidad entre 3 y 95 % (como la infección por Ébola).

Estos virus son altamente infecciosos y su nivel de mortalidad propicia que se utilicen como arma en la guerra biológica (bioterrorismo), como ocurrió en Cuba con el dengue hemorrágico; producen las FHV's con capacidad de diezmar a la población que atacan y así disminuir las posibilidades de respuesta de dichas poblaciones ante estas agresiones.

## Cuadro clínico de las fiebres hemorrágicas

El cuadro clínico de cada una de estas enfermedades y sus particularidades se exponen detalladamente en los capítulos siguientes; sin embargo, a continuación se mencionan algunas de sus características generales.

El inicio del cuadro es repentino, súbito, el paciente presenta cefalea intensa, lumbalgia, artralgias y mialgias generalizadas, con síntomas y signos conjuntivales (escozor, enrojecimiento, tinte subictérico o icterico) y postración intensa. Al tercer día se pueden presentar hipotensión arterial, acentuación del íctero, manifestaciones hemorrágicas (gingivorragia, epistaxis, hemoptisis, sangrado digestivo alto, petequias, equimosis, hemorragias viscerales, entre otras). Desde el punto de vista hematológico, primero aparece leucopenia y después con el curso de la enfermedad se presenta la hemorragia que se torna en leucocitosis, CID y las enzimas hepáticas, así como las pruebas de función renal, se alteran.

Entre la segunda y tercera semana el paciente se agrava notablemente, se pueden presentar síntomas encefálicos, falla multiorgánica que precipita el choque, el coma y fallece sin que se pueda hacer algo ya en esta etapa (Cuadro 1.2).

**Cuadro 1.2.** Manifestaciones clínicas de las fiebres hemorrágicas

<p><i>Inicio repentino:</i> cefalea, lumbalgia, mialgias generalizadas, conjuntivitis y postración</p> <p><i>Al tercer día:</i> hipotensión arterial y manifestaciones hemorrágicas, CID, íctero, leucopenia (después leucocitosis), enzimas hepáticas y función renal alteradas</p> <p><i>Segunda a tercera semanas:</i> síntomas encefálicos, fallo multiorgánico, choque, coma y muerte</p>
--

Ante este cuadro lo principal es la prevención que incluye la vacunación (fiebre amarilla, Lassa, Junin), el control vectorial, la capacitación del personal de salud para lograr realizar el diagnóstico temprano, la toma de medidas epidemiológicas imprescindibles ante estas enfermedades que constituyen un riesgo biológico.

Aunque las posibilidades de tratamiento para estas enfermedades son escasas, se plantea el uso de medicamentos antivirales como la ribavirina y las medidas generales de sostén para tratar inmediatamente todas las manifestaciones y complicaciones que se presenten.

# Dengue

*Ana Liz Rodríguez Porto*

En la actualidad el dengue representa la enfermedad viral, transmitida por artrópodos, de mayor significación en salud pública en términos de morbilidad y mortalidad. Desde las últimas décadas del pasado siglo se ha observado un marcado incremento en su incidencia; se considera como enfermedad reemergente y han surgido formas severas de la misma como la fiebre hemorrágica por dengue (FHD) y el síndrome de choque por dengue (SCD).

Esta afección fue descrita inicialmente por David Bylon, en Java, en 1779 y un año después por Benjamín Rush en Filadelfia. Las primeras evidencias de la enfermedad las publicó Bancroft en 1906, quien implicó al mosquito *Aedes aegypti* como el vector del agente causal.

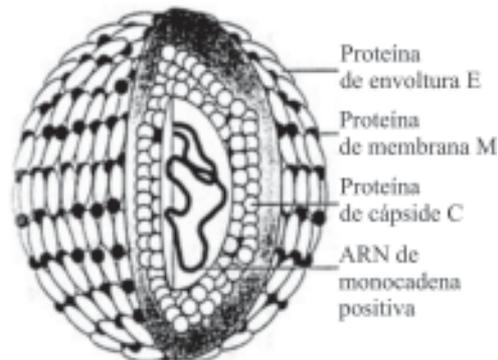
La infección por el virus del dengue puede causar un espectro de manifestaciones clínicas que varía desde formas asintomáticas, leves, enfermedad febril de aproximadamente 7 días de duración con cefalea severa, dolor retroorbitario, artralgias, mialgias, exantema, leucopenia, hasta formas severas con manifestaciones de sangrado, trombocitopenia (FHD), fallo circulatorio y choque (SCD); estas últimas potencialmente fatales en caso de que no se realice el diagnóstico tempranamente y no recibir el tratamiento apropiado.

## Etiología

El virus del dengue pertenece a la familia *Flaviviridae*, género flavivirus y está integrado por 4 serotipos (dengue 1, 2, 3 y 4) los cuales presentan una morfología y estructura genómica común, pero son antigénicamente diferentes.

Es un virus RNA, envuelto 35-45 nm de diámetro, cuyas proteínas estructurales responsables de la respuesta de anticuerpos son la de envoltura (E), membrana (M) y core © (Fig. 2.1).

Todos los serotipos pueden causar enfermedad grave y mortal y entre ellos existe variación genética. Algunas de estas variantes parecen ser más virulentas o tener mayor potencial epidémico.



**Fig. 2.1.** Virus del dengue.

Cada serotipo proporciona una inmunidad específica para toda la vida (homotípica), así como inmunidad cruzada a corto plazo (heterotípica).

## Situación mundial

Desde hace más de 200 años se han reportado enfermedades como el dengue en las Américas. En la década de 1950 solo se reportaban 9 países, mientras que en la actualidad su distribución incluye más de 100 países, algunos de los cuales no habían reportado dengue por más de 20 años y desconocían formas severas de esta enfermedad.

Hasta la década de 1960 casi todos los brotes de dengue se habían producido a intervalos de uno o más decenios pero a partir del deterioro en las campañas de erradicación de *Aedes aegypti*, durante las décadas de 1970 y 1980, el mosquito proliferó y se propagó por casi todas las regiones de América. La introducción de las formas más graves de la enfermedad (FHD y SCD) representa un problema más alarmante.

Se considera que aproximadamente la mitad de la población mundial vive en zonas endémicas para dengue, las fundamentales abarcan América Central y Suramérica, Sudeste asiático, África, Pacífico Occidental; la OMS estima que más de 2,5 billones de personas se encuentran en riesgo de sufrir infección por dengue (Fig. 2.2).

Se estima que mundialmente ocurren alrededor de 50 a 100 millones de casos de FD y entre 250 000 y 500 000 casos de FHD anualmente, aunque la verdadera incidencia de la enfermedad se desconoce.



**Fig. 2.2.** Distribución mundial del virus del dengue.

En los últimos años se ha observado un incremento en la cocirculación de varios serotipos del virus del dengue a nivel mundial, de manera que prácticamente todas las regiones tropicales del mundo reportan actualmente la circulación de los 4 serotipos del virus.

La región de las Américas ejemplifica la emergencia de esta enfermedad con un incremento del reporte de casos y epidemias de FD y FHD y la circulación de los 4 serotipos en un elevado número de países en las últimas décadas; cada año aparecen millones de infecciones por dengue y millares de casos de FHD/SCD lo que representa una causa importante de muerte especialmente en niños.

En el caso particular de Cuba se han producido 6 epidemias de dengue. La primera ocurrió en 1977 a causa del virus del dengue 1 y se caracterizó por el cuadro de FD con más de 500 000 reportes. En 1981 se produjo la primera epidemia de FHD asociada al virus del dengue 2, la cual representó el acontecimiento más importante de la historia de esta enfermedad en las Américas con más de 400 000 casos, 10 000 casos de FHD y 158 fallecidos, de ellos 101 niños; fue necesaria la hospitalización de 116 143 enfermos en un período de 3 meses, lo que implicó un costo de aproximadamente 103 millones de dólares. Sucesivamente se han reportado brotes y epidemias en los años 1997, 2000, 2001-2002 y 2006.

## **Epidemiología**

La enfermedad ocurre en verano, fundamentalmente entre los meses de agosto a octubre y se puede manifestar en una comunidad en forma endémica, epidémica o endemoepidémica.

*Reservorio:* el virus del dengue solo puede vivir y multiplicarse en el hombre y mosquitos del género *Aedes* (*aegypti* y *albopictus*) aunque en Malasia Occidental también se ha encontrado en monos. Persiste en la naturaleza mediante un ciclo de transmisión hombre-*Aedes*-hombre.

*Período de incubación:* de 3 a 10 días, como promedio 5-6 días.

*Período de transmisibilidad:* no se trasmite directamente de persona a persona, el enfermo es infectante para el mosquito desde el día anterior al comienzo de los síntomas hasta el quinto día de la enfermedad. El mosquito requiere de 8 a 11 días para resultar infectante (período de incubación extrínseco), luego lo es de por vida (30 días o más).

La enfermedad se manifiesta de forma explosiva y afecta a grupos extensos de población en pocas semanas, fundamentalmente en zonas urbanas. En zonas en las que el dengue es endémico los niños y extranjeros susceptibles pueden ser los únicos que desarrollen formas severas de la enfermedad, pues los adultos nativos están generalmente inmunizados.

*Aedes aegypti* es el más importante y único vector del dengue en las Américas; *Aedes albopictus* es el vector secundario comprobado en Asia y Pacífico, ha invadido el continente americano recientemente pero hasta ahora no se ha visto implicado en la transmisión del dengue en esta región.

*Características del mosquito Aedes aegypti:* mosquito esencialmente urbano, antropofílico que habita en zonas tropicales y subtropicales, cosmopolita, su actividad es generalmente diurna, deposita sus huevos en las paredes de los recipientes a nivel del agua y son muy resistentes a la desecación; las larvas se desarrollan en agua limpia. La hembra adulta pica al hombre, vuela solo lo necesario y puede completar su ciclo de huevo a adulto entre 7 y 10 días; vive alrededor de 30 días durante los que realizan hasta unos 10 ciclos gonadotróficos y puede picar a decenas de personas, poner cientos de huevos y de esta forma transmitir la enfermedad (Fig. 2.3).

La dinámica de transmisión del virus del dengue depende de interacciones entre el ambiente físico (temperatura, latitud, altura, humedad, régimen de precipitaciones), ambiente social (densidad y movilidad de poblaciones, estado socioeconómico, viviendas inadecuadas, urbanización no planificada, abastecimiento de agua, desechos sólidos, entre otros), el agente (serotipo circulante, virulencia, variación genética), la población de huéspedes (edad, estado de inmunidad, raza, enfermedades crónicas, nutrición) y el vector (densidad, edad de hembras adultas, resistencia), los que coexisten en un hábitat específico. La magnitud e intensidad de tales interacciones definen la transmisión del dengue en una comunidad, región o país.



**Fig. 2.3.** Mosquito *Aedes aegypti*. Tomado de: [Wikipedia.org/wiki/Aedes\\_aegypti](https://es.wikipedia.org/wiki/Aedes_aegypti)

El dengue típicamente es conocido como enfermedad pediátrica y causa importante de hospitalización en niños del Sudeste asiático. En la actualidad se reportan algunos cambios en las características sociodemográficas de la enfermedad, entre los que se destacan el incremento de la enfermedad en adultos, especialmente en sus formas más severas, susceptibilidad relacionada con la raza (mayor riesgo de FHD en blancos) y la diseminación rural de la enfermedad con brotes en zonas rurales de Asia y América Latina.

La OMS estima que elevaciones en la temperatura global de 1,0 a 3,50 °C pueden incrementar la transmisión de la enfermedad por acortamiento del período de incubación extrínseco del virus dentro del mosquito, lo que adicionaría anualmente de 20 000 a 30 000 casos fatales.

## **Patogenia**

Para explicar el desarrollo de las FHD/SCD se han planteado 2 hipótesis principales. La primera asevera que estas se manifiestan en individuos que sufren una segunda infección por otro serotipo del virus del dengue y la segunda afirma que se asocian a cepas virales de mayor virulencia, aunque no se conoce exactamente cuáles factores dependientes del individuo o del virus determinan que un individuo desarrolle o no la forma severa de la enfermedad.

La existencia de anticuerpos de una primera infección es el factor de riesgo individual principal para el desarrollo de formas severas de la enfermedad, de manera que la patogénesis actual del FHD/SCD es considerada por amplificación dependiente de anticuerpos (ADA) en la infección secundaria con un virus de serotipo diferente.

La infección secundaria es el principal factor de riesgo para desarrollar la FHD. Las personas que han experimentado una infección de dengue desarrollan anticuerpos en el suero que pueden neutralizar el virus del dengue del mismo serotipo (homólogo); en una infección subsiguiente los anticuerpos preexistentes (heterólogos) forman complejos con el nuevo serotipo del virus infectante pero no neutralizan el nuevo virus.

La ADA es el proceso en el que ciertas cepas del virus del dengue que forman complejos con anticuerpos no neutralizantes pueden ingresar en una mayor proporción de células mononucleares y aumentar la producción del virus. Los monocitos infectados generan factores solubles que activan las células endoteliales y a través de la expresión de moléculas de adhesión conducen a la liberación de moléculas vasoactivas y producen un aumento en la permeabilidad vascular y manifestaciones hemorrágicas que caracterizan la FHD y el SCD.

Los anticuerpos neutralizantes son factores claves en el desarrollo de la forma severa de la enfermedad, no obstante, la respuesta inmune celular parece también jugar un papel importante. Observaciones recientes indican una activación masiva de las células T en el curso del dengue hemorrágico, fenómeno que pudiera explicar total o parcialmente el mecanismo de permeabilidad vascular debido a la liberación de citoquinas y mediadores químicos por la lisis de las células infectadas.

La activación del complemento como resultado de inmunocomplejos (virus-anticuerpo) o por la activación inmune y producción de citoquinas puede estar también involucrada en el mecanismo de permeabilidad vascular.

Las principales alteraciones patogénicas que caracterizan a las formas graves de dengue están relacionadas fundamentalmente con el incremento de la permeabilidad vascular que conduce a la extravasación de líquidos a través de los endotelios; entre estas se pueden mencionar: la trombocitopenia, hemorragias, linfocitopenia en áreas T dependientes, daño hepático, miocárdico, necrosis, apoptosis y afectación del sistema nervioso central (SNC).

Los mecanismos fisiopatológicos responsables de estas alteraciones se pueden relacionar con la acción directa del virus, acción de anticuerpos, directamente o mediante activación del complemento, acción de linfocitos T citotóxicos y acción de citoquinas y otros mediadores.

La hemorragia se puede deber a diversos mecanismos, entre ellos vasculopatía, trombocitopenia, disfunción de plaquetas, deficiencia en el complejo de protrombina, reactividad cruzada de anticuerpos antidengue con proteínas propias (plasminógeno, factores de la coagulación, células endoteliales). Entre las causas de trombocitopenia se señalan la inhibición de la diferenciación de las células megacariopoyéticas en la médula ósea, destrucción plaquetaria, aumento del consumo plaquetario e incremento del enlace de las plaquetas a las células endoteliales infectadas por el virus del dengue.

Entre los mecanismos causantes de la leucopenia se señalan la inhibición de la proliferación y diferenciación celular en la médula ósea por infección de células inmaduras y apoptosis de células infectadas en la médula ósea.

Las principales implicaciones de las alteraciones fisiopatológicas presentes en las formas severas de enfermedad son la extravasación de plasma, hipovolemia, choque hipovolémico, edema pulmonar no cardiogénico, hemorragias y necrosis hepática, entre otras.

Factores propios del virus han sido también invocados en la patogenia del dengue hemorrágico, entre ellos se señalan: virulencia de la cepa viral (variaciones genéticas de los genotipos virales determinan mayor virulencia de algunas cepas), secuencia de la infección (dengue 1 seguido de dengue 2 se ha asociado a epidemias de FHD), presencia de mutantes de escape (virus del dengue que escapan a la neutralización heterotípica están libres y pueden actuar con los anticuerpos amplificadores presentes en el nuevo hospedero inmune) y tipo de célula donde el virus se replica.

Las células diana de la infección por el virus del dengue son las células de la línea monocito/macrófago. Antígenos virales han sido detectados en las células de Kuffer, macrófagos alveolares, fagocitos mononucleares y se han aislado virus dengue en diferentes órganos como nódulos linfoides, hígado, bazo, riñones, cerebro. Tanto las células efectoras inmunes (monocitos, linfocitos y células T) como no inmunes (hepatocitos, células endoteliales y células en el cerebro) han sido reportadas como hospederas potenciales. Las células de Langerhans y las dendríticas pudieran ser diana para la replicación del dengue y de gran importancia en la patogenia de la infección a través de un incremento en la producción del virus y la activación celular.

Actualmente se reconoce que el dengue hemorrágico ocurre como consecuencia de un mecanismo complejo donde el virus, el hombre y su respuesta inmune interactúan para causar la enfermedad severa en un 2-4 % de los individuos con una infección secundaria. Los factores individuales como sexo, edad, raza, enfermedades crónicas, infección previa por dengue, son factores

predisponentes que hacen que la enfermedad sea más frecuente en un grupo racial o a determinada edad, lo que determina que la enfermedad se produzca en un determinado individuo en una población específica.

La presencia o ausencia de estos factores individuales en el contexto de los factores epidemiológicos y virales, determinan que no todas las personas con una infección secundaria presenten el cuadro severo de la enfermedad.

## Manifestaciones clínicas

Los síndromes clínicos asociados a la infección por el virus del dengue incluyen desde formas clínicamente inaparentes hasta cuadros graves de hemorragia y choque; las formas más características son la fiebre por dengue, fiebre hemorrágica por dengue y el síndrome de choque por dengue.

*Fiebre por dengue (dengue clásico):* se caracteriza por fiebre, a veces bifásica, cefalea, dolor retroorbitario y a los movimientos oculares, malestar general, artralgias, mialgias, vómitos, linfadenopatías y exantema generalizado tipo escarlatiniforme o morbiliforme que puede ser muy pruriginoso. Pueden existir manifestaciones de sangrado como epistaxis, gingivorragia, petequias, equimosis, prueba del lazo positiva.

La duración suele ser de 3 a 7 días, tiene curso benigno y autolimitado, aunque la convalecencia se puede prolongar varios días o semanas con gran debilidad.

La definición de casos de FD establecida por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) se basa en la presencia de enfermedad febril aguda asociada a 2 o más de las manifestaciones que se expresan en el Cuadro 2.1.

**Cuadro 2.1.** Definición de casos de fiebre por dengue

Enfermedad febril aguda asociada a 2 o más de las siguientes manifestaciones: Cefalea Dolor retroorbitario Mialgias Artralgias Exantema Manifestaciones hemorrágicas Leucopenia
--

*Fiebre hemorrágica por dengue/síndrome de choque por dengue (FHD/SCD):* la alteración fisiopatológica mayor que diferencia a la FD de la FHD/SCD y determina la gravedad del cuadro clínico, la constituye la extravasación del plasma (ver patogenia).

Su presentación clínica inicial resulta indistinguible de la FD y de otras infecciones virales, el período crítico coincide generalmente con la caída de la fiebre y ocurre habitualmente en niños entre el tercer y quinto día del comienzo de los síntomas y en adultos entre el tercero y sexto día. En ese momento ocurren los derrames en cavidades serosas (ascitis, hidrotórax, derrame pericárdico), aparecen o empeoran las manifestaciones hemorrágicas (hemorragias cutáneas, sangrado nasal, gingival, gastrointestinal, hematuria, sangrado por venipunturas, aumento del flujo menstrual) y también se manifiesta con frecuencia hepatomegalia. La definición de los casos de FHD se basa en criterios clínicos y de laboratorio (Cuadro 2.2).

**Cuadro 2.2.** Criterios para la definición de fiebre hemorrágica por dengue

Fiebre
Manifestaciones hemorrágicas:
- Prueba del torniquete positiva
- Petequias o equimosis
- Hemorragia gastrointestinal o algún otro sangrado
Trombocitopenia (< 100 000 x mm <sup>3</sup> )
Extravasación de plasma:
- Hemoconcentración (hematocrito >20 %)
- Derrame pleural, pericárdico o ascitis
- Hipoproteinemia

Existen signos que anuncian el empeoramiento del enfermo y la inminencia del choque (Cuadro 2.3) y es entonces cuando el paciente tiene un pronóstico mucho mejor si recibe tratamiento con soluciones hidroelectrolíticas.

El dolor abdominal intenso y mantenido, asociado o no a otro signo de alarma, significa el comienzo del deterioro clínico y la evolución hacia el choque. Este último y no las hemorragias constituye la manifestación más importante y peligrosa en el dengue hemorrágico; puede haber choque con muy escasas hemorragias o sin evidencias externas de sangrado y es el choque franco evidencia directa de insuficiencia circulatoria.

**Cuadro 2.3.** Signos de alarma del dengue hemorrágico

Dolor abdominal intenso y mantenido Vómitos persistentes Cambio abrupto de fiebre a hipotermia, con sudoración y postración Decaimiento excesivo y a veces lipotimia Irritabilidad, somnolencia o ambas
---

Las manifestaciones que caracterizan al síndrome de choque por dengue se expresan en el Cuadro 2.4.

**Cuadro 2.4.** Definición de caso clínico para el síndrome de choque por dengue

Cuatro criterios para dengue hemorrágico Evidencia de insuficiencia circulatoria manifestada indirectamente por los siguientes síntomas: - Aceleración y debilitamiento del pulso - Estrechamiento de la tensión diferencial (< 20 mmHg) o hipotensión para la edad - Piel fría y húmeda y estado mental alterado
---

La duración del choque en más de 87 % de los casos es menor de 24 h, solo en 0,5 % de los pacientes puede ser de 48 a 72 h. En los casos de choque recurrente o prolongado (más de 48 h) se puede asociar con edema pulmonar, insuficiencia respiratoria y grandes hemorragias. La recuperación del choque se caracteriza clínicamente por aumento de la diuresis, disminución o desaparición de los derrames y de los síntomas respiratorios y puede aparecer un exantema tardío entre el sexto y décimo día de evolución.

Entre las manifestaciones clínicas inusuales del dengue hemorrágico, se señalan la hepatitis, fallo hepático agudo por síndrome de Reye, encefalitis, miocarditis, fallo miocárdico agudo, síndrome urémico hemolítico, entre otras.

## **Exámenes complementarios**

Pruebas de laboratorio e imaginología reflejan las alteraciones que caracterizan a los síndromes clínicos del dengue.

Exámenes de laboratorio:

- Hemograma con diferencial: leucopenia, linfocitosis, monocitosis, hematocrito aumentado, en casos de FHD este es superior al 20 % (hemoconcentración).
- Coagulograma: trombocitopenia (frecuentemente por debajo de 100 000 en casos de FHD), en los casos más graves tiempo de protrombina prolongado.
- Hemoquímica: elevación de las enzimas hepáticas y de los niveles séricos de urea, hipoalbuminemia.
- Parcial de orina: hematuria, albuminuria.

Imaginología:

- Rayos X de tórax: derrame pleural, edema pulmonar.
- Ecografía: engrosamiento de paredes de la vesícula biliar (+ 95 %), efusiones pleurales (80 %), ascitis, hepatomegalia, esplenomegalia, efusiones para y perirrenales, efusiones pericárdicas, colección líquida subcapsular hepática y esplénica.

La confirmación del diagnóstico de infección por el virus del dengue (Cuadro 2.5) se realiza mediante la detección del virus en suero o muestras de tejido por aislamiento viral utilizando cultivos celulares de células de mosquito o con la detección de moléculas virales específicas, genoma del RNA o antígenos del virus (el virus está presente en la sangre 2-3 días antes del comienzo de la fiebre hasta 5-6 días después) y por la detección de anticuerpos específicos mediante métodos serológicos.

**Cuadro 2.5.** Exámenes para la confirmación de la infección por dengue

- |   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>- Aislamiento e identificación del virus (en suero o material de autopsia)</li><li>- Detección de anticuerpos (demostración de IgM a los antígenos del virus en monosero o demostración de aumento de 4 veces o más del título de IgG en suero pareado)</li><li>- Detección directa de antígeno viral (en suero o en material de autopsia con técnicas inmunohistoquímica e inmunofluorescencia y con la utilización de sistemas inmunoenzimáticos)</li><li>- Detección de secuencias genómicas del virus mediante reacción en cadena de la polimerasa (RCP) en tejidos y suero</li></ul> |
|---|

El diagnóstico serológico de la infección por dengue se basa en los 2 tipos de respuestas serológicas que desarrolla el individuo frente a la infección: primaria

y secundaria. La primaria (IgM) se presenta en aquellos individuos que no son inmunes a flavivirus y la respuesta secundaria (IgG) se observa en aquellos individuos con una infección aguda por dengue y en los que han padecido previamente una infección por flavivirus.

La detección de anticuerpos se realiza actualmente mediante técnicas inmunoenzimáticas, específicamente ELISA de captura. La mayoría de los sistemas incluye los 4 serotipos virales; son técnicas económicas, fáciles de ejecutar, de elevada sensibilidad (99 %) y especificidad (96 %).

La IgM es detectable a partir del quinto día del inicio de los síntomas, declina paulatinamente hasta niveles indetectables entre 30 y 90 días; se requiere una sola muestra de suero que resulta la prueba más recomendada para el tamizaje de la infección por dengue.

Los anticuerpos IgG antidengue se incrementan lentamente a partir del sexto día del comienzo de los síntomas, son máximos hacia los 15-21 días, después declinan y permanecen detectables de por vida. Para el diagnóstico se requieren muestras de sueros pareados (seroconversión o aumento del título de IgG en 4 veces o más).

La técnica de inmunofluorescencia indirecta mediante la utilización de anticuerpos monoclonales específicos de serotipo, permite la identificación del serotipo.

La técnica de reacción en cadena de la polimerasa (RCP) permite la detección del genoma viral y su identificación en serotipos mediante el uso de suero, tejidos, larvas o mosquitos adultos. Además de su utilidad como un método de diagnóstico rápido, también ha sido empleado en el estudio genómico de cepas de dengue, lo que permite por medio del análisis mediante enzimas de restricción o secuenciación nucleotídica, la clasificación de las cepas en genotipos.

Con el uso de la RCP y la secuenciación nucleotídica se pudo determinar el genotipo de las cepas de dengue 1 y 2 aisladas en los brotes ocurridos en Cuba en los años 1977, 1981 y 1997; así como el posible origen geográfico de la cepa de dengue 3 que se reintrodujo en la región de las Américas en 1994. Por último, la combinación de ambas metodologías permitió confirmar el genotipo de la cepa de dengue 2 causante de la epidemia de FHD de 1981, a partir del estudio en muestras de hígado embebidas en parafina que habían sido guardadas por más de 16 años; lo cual permitió considerar su relación con la guerra biológica.

Es decir, el diagnóstico del dengue se puede realizar mediante el aislamiento viral, la detección del antígeno y el genoma viral en muestras de sueros, tejidos y *pools* de mosquitos; así como por la detección de anticuerpos IgM o IgG que permiten el diagnóstico de una infección reciente o pasada.

La aplicación conjunta de las técnicas enumeradas permite que los laboratorios que asumen el diagnóstico de rutina y la vigilancia puedan brindar un diagnóstico rápido y temprano de la situación epidemiológica presente en sus respectivos países.

## Diagnóstico positivo

Se realiza teniendo en cuenta criterios epidemiológicos, clínicos y serológicos.

*Criterio epidemiológico:* presencia del vector, ocurrencia en el mismo lugar y al mismo tiempo de otros casos confirmados de dengue, exposición a zonas donde exista la enfermedad.

*Criterio clínico:* el diagnóstico de fiebre por dengue, FHD o SCD se puede realizar según las manifestaciones clínicas en los casos que cumplan los requisitos planteados por la OPS anteriormente mencionados en los cuadros 2.1, 2.2 y 2.4.

*Criterio serológico:* IgM reactiva en una sola muestra de suero tomada durante la fase aguda tardía o de convalecencia (preferiblemente entre los días 5-10 del comienzo de la fiebre).

## Diagnóstico diferencial

Se debe establecer con diversas enfermedades entre las que se destacan: gripe o influenza, enfermedades exantemáticas (sarampión, rubéola), leptospirosis, hepatitis viral aguda, paludismo, fiebre amarilla y otras fiebres hemorrágicas, apendicitis, colecistitis, litiasis renal, adenitis mesentérica, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), púrpura de Schönlein-Henoch.

## Tratamiento

Hasta el momento no se dispone de una droga antiviral efectiva, no existe tratamiento específico y aún no se cuenta con una vacuna disponible, por lo que la única alternativa posible continúa siendo la erradicación del vector. Asociada a esta como estrategia básica de prevención de la enfermedad, se considera que para la reducción de la morbilidad y mortalidad por dengue es fundamental la detección temprana de los casos y la mejoría en el manejo de los mismos, teniendo en cuenta que actualmente se reporta un promedio de mortalidad de

más de 1 % relacionado con la atención inadecuada de los enfermos, el diagnóstico tardío y la demora en la hospitalización. El corto intervalo entre el comienzo de las manifestaciones hemorrágicas y la evolución a formas graves de la enfermedad (FHD y SCD) y a la muerte, especialmente en niños pequeños, determina que la intervención médica rápida sea un factor crítico para la supervivencia de los pacientes.

Las indicaciones médicas varían según las manifestaciones clínicas presentes en los enfermos.

Los criterios de hospitalización son variables, generalmente no es necesaria en los casos de FD pero teniendo en cuenta que se trata de una sola enfermedad con amplio espectro clínico y la misma presentación al inicio, muchos recomiendan la hospitalización temprana en pacientes con factores de riesgo, así como en los casos en que no es posible la vigilancia en el hogar por personal calificado.

Los casos no complicados (no se manifiesta hemorragia, no existen señales de presión arterial baja ni de deshidratación, no se evidencian signos de alarma, conteo de plaquetas por encima de  $100\,000/\text{mm}^3$ ) pueden ser manejados en el hogar; se indica abundantes líquidos, analgésicos (dipirona o paracetamol), se contraindica la aspirina y los antiinflamatorios no esteroideos. Deben recibir la visita diaria de personal médico o paramédico entrenado, una estrecha vigilancia y la explicación al paciente o familiares de las diferentes manifestaciones clínicas de la enfermedad según los días de evolución, prestando especial atención a la aparición de manifestaciones de sangrado o de algún signo de alarma; en estos casos se requiere la hospitalización inmediata.

A los pacientes hospitalizados se les debe realizar diariamente conteo de plaquetas y hematocrito, así como radiografía de tórax y ultrasonido al inicio y según la evolución. En caso de vómitos, signos de deshidratación, astenia marcada, cambios en el estado clínico o alguna duda (aún sin que el paciente cumpla con los criterios para FHD ni presente signos de alarma) se recomienda la administración temprana de líquidos por vía intravenosa teniendo en cuenta las series de hematocritos, la presión sanguínea y el volumen de orina excretada. El volumen de líquido necesario es similar al del tratamiento de la diarrea con una deshidratación isotónica leve o moderada (déficit del 5 al 8 %); se emplean soluciones cristaloides preferiblemente solución salina isotónica. Es preciso continuar la vigilancia después de la defervescencia.

Los casos que presenten fiebre, síntomas constitucionales y signos de alarma sin choque profundo, con o sin manifestaciones hemorrágicas, deben ingresar

preferiblemente en salas de cuidados intensivos; no se recomienda efectuar procedimientos invasivos, deben ser rehidratados por vía intravenosa con soluciones cristaloides (solución salina fisiológica, glucofisiológica, lactato de ringer, DextroRinger).

Las colecciones serosas habitualmente son bien toleradas y se mantiene conducta expectante, en caso de signos de alarma administrar soluciones cristaloides.

En casos de dengue hemorrágico grado III o IV (Cuadro 2.6) se deben identificar oportunamente otras complicaciones como hemorragias masivas, edema pulmonar, CID. Está contraindicado el uso de los esteroides y no se recomiendan medicamentos inotrópicos.

**Cuadro 2.6.** Grados de dengue hemorrágico (FHD/SCD) según manifestaciones clínicas

Grado I
- Fiebre y síntomas constitucionales no específicos
- La prueba del torniquete positiva es la única manifestación hemorrágica
Grado II
- Grado I más sangrado espontáneo
Grado III
- Señales de insuficiencia circulatoria (aceleración/debilitamiento del pulso, estrechamiento de la tensión diferencial, hipotensión, piel fría/húmeda)
Grado IV
- Choque profundo (pulso y presión arterial no detectables)

La rehidratación se debe iniciar rápidamente con soluciones cristaloides a razón de 10 a 20 mL/kg de peso (infusión rápida). Si el choque persiste después de pasar de 20 a 30 mL/kg de peso, se deben utilizar soluciones coloidales (sangre, plasma, derivados del plasma como albúmina humana) o expansores del plasma a una velocidad de 10 a 20 mL/kg/h.

En casos de hemorragia masiva se indica la administración de sangre entera. Las transfusiones de plaquetas no han demostrado ser útiles por lo que solo se recomienda cuando están por debajo de  $20\ 000/\text{mm}^3$  o cuando se presentan hemorragias severas.

Los criterios de alta hospitalaria quedan enunciados en el cuadro 2.7.

**Cuadro 2.7.** Criterios de alta hospitalaria

- Ausencia de fiebre durante 48 h (sin terapia antifebril) y retorno del apetito
- Mejora visible del cuadro clínico.
- Más de 7 días de evolución del cuadro clínico y 3 días después de la recuperación del choque
- Plaquetas por encima de 100 000/mm<sup>3</sup> y hematocrito estable
- Sin trastornos respiratorios como consecuencia de efusiones pleurales/ascitis.

## Prevención

No existe en la actualidad una vacuna disponible para dengue; esta debe ser capaz de inducir una inmunidad protectora de larga duración frente a los 4 serotipos del virus para evitar el fenómeno de ADA. Actualmente se cuenta con varios candidatos vacunales en diferentes fases de evaluación, estos incluyen vacunas atenuadas por vía convencional, vacunas quiméricas, vacunas ADN y recombinantes.

Hasta tanto se cuente con una vacuna segura, el control del vector será la única manera de disminuir la transmisión del dengue.

Los principios fundamentales para el control del vector y del dengue son: la voluntad política (financiamiento, recursos humanos), el mejoramiento de la infraestructura de salud y de los programas de control del vector, la coordinación intersectorial, la activa participación de la comunidad, entre otros. Los ministerios de salud deben dirigir el control y establecer la vigilancia epidemiológica y entomológica, así como las campañas para la educación de la comunidad. Es fundamental que la colectividad reconozca su responsabilidad en el control del dengue y al mismo tiempo lograr un cambio de conducta.

La estrategia actual propuesta por las principales organizaciones internacionales para el control efectivo del dengue se basa en la vigilancia integrada (vigilancia ambiental, vectorial, clínico epidemiológica con soporte de laboratorio) unido a una estrategia de control del vector donde la participación de la comunidad y la participación intersectorial son cruciales.

## Fiebre amarilla

*Lidia Esther Rodríguez Scull*

La fiebre amarilla es una enfermedad infecciosa viral clasificada dentro de las fiebres hemorrágicas y que se caracteriza por fiebre, ictericia, hemorragia y albuminuria. Es producida por un arbovirus o virus de los animales transmitido por artrópodos. Los arbovirus incluyen más de 150 virus que sobreviven a través de un complejo ciclo ecológico que involucra a insectos picadores de los cuales el más importante es el mosquito. Se multiplican en diversas especies como el hombre, mono, caballos, aves domésticas y salvajes, murciélagos, víboras e insectos (mosquitos y garrapatas).

Los arbovirus se dividen fundamentalmente en 2 familias: *Bunyaviridae* y *Togaviridae*.

La familia *Togaviridae* tiene 2 géneros: los alfa virus y los flavivirus, al cual pertenece el virus de la fiebre amarilla (FA).

La OMS estima para cada año un total 200 000 casos de fiebre amarilla de los cuales 30 000 son mortales. Más de 90 % de los casos se registran en África donde más de 500 millones de personas viven en zonas de riesgo situadas entre los 15° de latitud norte y 15° de latitud sur.

La enfermedad representa además un riesgo para los más de 3 millones de viajeros que visitan cada año las zonas afectadas.

### Historia

Todo parece indicar que la enfermedad surgió en África por una cadena de transmisión mosquito-mono-hombre y de ahí fue traída a América con el tráfico de esclavos donde las condiciones sanitarias, el clima y la presencia del vector favorecieron su proliferación.

Fue descrita por primera vez en el siglo XVII después de un brote en Yucatán, México, de donde se extendió a Estados Unidos de América y otros países.

En 1881 el sabio cubano Carlos J. Finlay presentó el primero de múltiples trabajos que demostraban la hipótesis del carácter infeccioso y su transmisión por el mosquito *Aedes aegypti* de la enfermedad.

Posteriores investigaciones, incluidas las del investigador americano Walter Reed, así como las medidas de control sanitario como el drenaje de campos, uso de mosquiteros y la cuarentena de barcos y enfermos, le darían la razón al sabio cubano y demostraron que el agente transmisor era un virus.

## **Etiología**

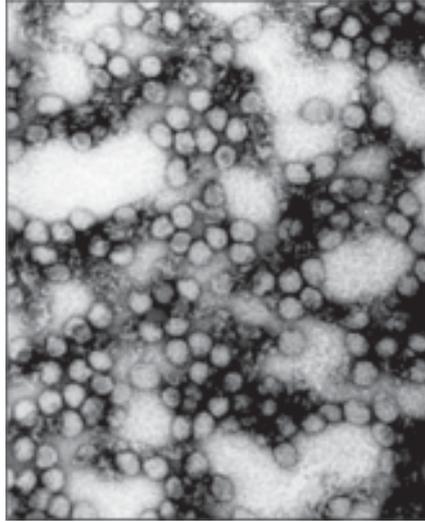
El virus de la fiebre amarilla es una partícula pequeña, esférica y cubierta con un tamaño aproximado de 35 a 45 nm que contiene RNA. Está formada por una cadena sencilla continua de ARN en sentido positivo de 10 233 nucleótidos que codifica 3 proteínas estructurales y 8 no estructurales. La proteína de la envoltura vírica desempeña una función esencial en el tropismo celular, la virulencia y la inmunidad y las mutaciones en el gen de la envoltura pueden modificar estas funciones. La variación genética se acompaña de diferencias antigénicas de las cepas, por lo que la vacuna 17D es eficaz contra todos los genotipos del virus 42s. Los virus maduran en la parte interna de la membrana citoplasmática de las células infectadas y adquieren la cubierta periférica al atravesar la membrana celular se acumulan después en las cisternas del retículo endoplasmático. Sobrevive durante meses a bajas temperaturas y por congelación durante años pero muere si es sometido a calor de 650 °C o si se le añade formol o se diluye con solución salina fisiológica. Se multiplica en monos, ratones, cobayos y areizos y en los mosquitos.

El virus comparte algunas propiedades antigénicas de otros flavivirus pero las cepas de virus de fiebre amarilla de África y América se pueden diferenciar por pruebas serológicas (Fig. 3.1).

## **Vector: mosquito**

El vector transmisor principal de la fiebre amarilla epidémica es el mosquito peridoméstico *Aedes aegypti* (Fig. 2.3). Este insecto vive en Sudamérica, Islas del Caribe y África.

Otras variedades de mosquitos producen una enfermedad zoonótica que se adquiere de forma incidental por la picadura de varias especies de mosquitos selváticos que conservan el ciclo mono-mosquito-mono y que esporádicamente alcanzan a los humanos en zonas específicas como el Amazonas durante la estación lluviosa.



**Fig. 3.1.** Virus de la fiebre amarilla.

La enfermedad epidémica o urbana es transmitida por la hembra de la especie del *Aedes aegypti* que al picar animales de sangre caliente inyectan en la zona parte de su fluido salival con el virus recogido de un huésped virémico. Una vez infestado el mosquito permanece así por mucho tiempo, incluso de por vida.

La hembra del mosquito deposita las larvas en agua, por lo general limpia, pero también en ciénagas, estanques, charcos y pantanos, donde pueden vivir desde días hasta meses.

## **Epidemiología**

Existen 2 patrones epidemiológicos de fiebre amarilla con base en la diferencia del mosquito vector y el huésped vertebrado que participa en el ciclo y la transmisión viral.

*Fiebre amarilla endémica o endozoótica:* de ciclo selvático en la que varias especies de mosquitos extienden la enfermedad entre los primates de la selva y el hombre se infesta de forma accidental. En América el virus es activo en Brasil, Perú, Bolivia y Colombia en zonas boscosas, poco pobladas en las cuales las tributarias drenan en los ríos Amazonas, Orinoco y Magdalena. Los

casos en humanos alcanzan una cifra máxima durante los meses lluviosos (de diciembre a marzo). Bajo el amparo que forman los grandes árboles el virus circula en un ciclo primario que afecta monos, tíes y mosquitos del género *Haemagogus*. El virus se mueve constantemente de una zona a otra, lo que asegura un suministro adecuado de huéspedes susceptibles para la conservación del ciclo. Los humanos pueden adquirir de manera accidental la enfermedad durante trabajos como el corte de leña, exploraciones, turismo ecológico, trabajo médico, veterinario o biológico.

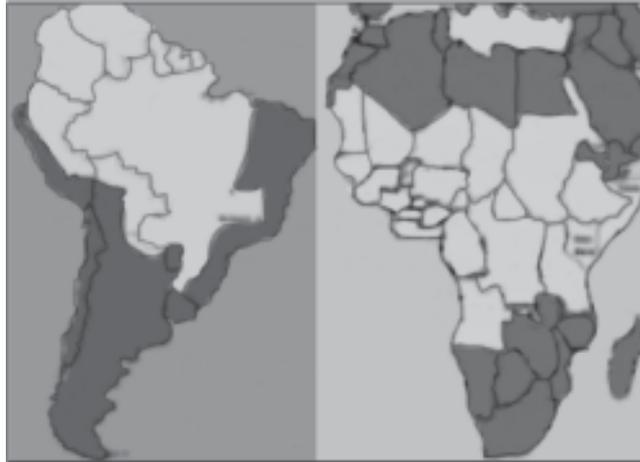
En las selvas más amplias de África central y oriental se produce el ciclo selvático en el que el *Aedes africanus* es el vector principal. En zonas de sabanas y de transición entre selva y sabana de África occidental la fiebre amarilla ha sido transmitida por especies no domésticas de *Aedes* y el hombre hace las veces de huésped intermedio probable. El *Aedes aegypti* en África puede ser tanto doméstico como salvaje.

*Fiebre amarilla epidémica o urbana:* en esta forma epidemiológica la enfermedad se transmite de un huésped virémico a otra persona no inmune por mediación del mosquito peridoméstico *Aedes aegypti*. Los mosquitos adquieren la infección al ingerir la sangre de una persona virémica, el virus infesta con rapidez la mayoría de los tejidos del mosquito y se multiplica finalmente en sus glándulas salivales. El tiempo que media entre la ingestión por el vector de la sangre infestada y la multiplicación del virus en las glándulas salivales, momento en el cual la enfermedad puede transmitirse, se llama periodo de incubación extrínseca y su duración es de 6 a 30 días, según la temperatura con un promedio de 8 a 12 días. Durante este periodo el artrópodo no transmite la infección con su picadura. Concluido este, si el vector pica al hombre se inicia el segundo ciclo de infección que produce la enfermedad.

La entidad afecta todas las edades, sexo y razas y la severidad del cuadro está en relación con la inmunidad de base, la protección cruzada por otros flavivirus afines, la inmunización natural, las campañas de vacunación y la exposición ocupacional (Fig. 3.2).

## Patogenia

El virus entra a través de la piel y se disemina después a los ganglios linfáticos regionales donde se multiplica. A partir de ahí pasa a la sangre circulante para localizarse en hígado, riñón, corazón, tubo digestivo bazo y médula ósea. La máxima concentración viral se observa en el hígado y médula ósea.



**Fig. 3.2.** Regiones de América del Sur y África donde predomina la fiebre amarilla. Tomado de: [www.aupi.org/sanofi\\_Pasteur2](http://www.aupi.org/sanofi_Pasteur2)

Las lesiones de la fiebre amarilla se deben a la localización del virus en un órgano particular. La muerte ocurre por severas necrosis hepática y renal, órganos que sufren los ataques más fuertes de la infección. En el hígado no hay células inflamatorias, sino una necrosis aguda coagulativa de la zona media de los lobulillos hepáticos con formación de depósito hialinos intracelulares llamados cuerpos de Councilman. En el riñón tampoco existen células inflamatorias, sino degeneración turbia y grasa de los túbulos proximales con nefrosis hemoglobinúrica que es responsable de la insuficiencia renal. La afectación cardíaca es tanto pericárdica como miocárdica.

Las hemorragias digestivas tan frecuentes en la enfermedad se deben a las múltiples petequias sangrantes ubicadas sobre todo en la región prepilórica.

## **Manifestaciones clínicas**

El síndrome clásico de fiebre amarilla comienza después de un periodo de incubación de entre 3 y 6 días. Se produce fiebre súbita con escalofríos, seguida de cefalea, dorsalgias, dolor generalizado, náuseas, vómitos, enrojecimiento facial, inyección conjuntival y leucopenia.

A los 3 días la fiebre remite para reaparecer entre el quinto y séptimo día acompañada de ictero, hemorragias puntiformes en paladar blando, epistaxis,

gingivorragia y hematemesis que es tan frecuente que le da a la enfermedad el sobrenombre de vómito negro. Se produce bradicardia relativa con la fiebre, nunca inferior a 60 latidos por minuto debida probablemente a afectación miocárdica. Si esta última es severa pueden aparecer signos de insuficiencia cardíaca y choque. Los elementos clínicos fundamentales se muestran en el cuadro 3.1.

**Cuadro 3.1.** Manifestaciones clínicas de la fiebre amarilla

Fase temprana “periodo de infección” (3 días):
- Fiebre, escalofríos, náuseas, malestar general, cefalea, mialgias, vómitos, postración, bradicardia relativa, inyección conjuntival
Recuperación transitoria “periodo de remisión” (24 h)
Periodo “intoxicación”:
- Fiebre recidiva
- Ictericia, insuficiencia hepática
- Manifestaciones hemorrágicas: hematemesis, metrorragia
- Insuficiencia cardíaca, choque
- Delirio, estupor
- Acidosis metabólica

La afectación hepática puede semejar una hepatitis y llegar a la insuficiencia hepática por necrosis masiva.

Las manifestaciones hemorrágicas involucran la piel y las mucosas con petequias, equimosis, exudación de mucosas y metrorragias y se deben a una disminución de la síntesis de factores de la coagulación y a una coagulopatía de consumo.

La afectación renal se evidencia desde albuminuria creciente, oliguria e insuficiencia renal.

Al examen físico se observa ictericia, dolor epigástrico y signos de afectación cardíaca e incluso manifestaciones meningoencefálicas que son muy raras ya que el virus no es encefalotrópico. No hay visceromegalia.

Si no existen complicaciones severas o la muerte, la recuperación es completa incluida la función hepática con regeneración total, así como la renal.

La enfermedad se puede presentar como un cuadro febril inespecífico sin complicaciones.

La convalecencia se puede prolongar por meses con un cuadro de astenia marcado y la muerte durante esta fase es rara y obedece a lesión miocárdica con arritmias e insuficiencia cardíaca.

## Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial se realiza con las siguientes afecciones:

- Hepatitis viral.
- Paludismo *falciparum*.
- Infecciones por espiroquetas: leptospirosis, fiebre recurrente y enfermedad de Lyme.
- Fiebre tifoidea.
- Dengue hemorrágico.
- Intoxicación por tetracloruro de carbono.

## Respuesta inmunitaria

La infección por el virus de la fiebre amarilla va seguida de una respuesta inmunitaria rápida. Durante la primera semana de la enfermedad aparecen los anticuerpos IgM que alcanzan su nivel máximo durante la segunda semana y disminuyen en 1-2 meses. Al final de la primera semana aparecen los anticuerpos neutralizantes específicos, que son los principales mediadores de la protección y que persisten durante muchos años. Estos anticuerpos se unen a las proteínas de la envoltura viral e interfieren, tanto en la fijación del virus a la membrana de la célula del huésped, como en su penetración en el interior. Algunas proteínas estructurales del virus (NS1 y NS2) están asociadas a la membrana de la célula huésped infectada en la que son objetivo para la eliminación por el sistema inmunitario.

La detección de anticuerpos neutralizantes es la única prueba útil para determinar la inmunidad frente a la fiebre amarilla.

## Exámenes complementarios

Los exámenes de laboratorio clínico son inespecíficos, sus resultados varían según la forma clínica de la enfermedad.

*Hematología:* puede haber leucopenia con neutropenia al inicio, seguido de normopenia o leucocitosis. Plaquetas normales o discreta trombocitopenia.

*Hemoquímica:* hiperbilirrubinemia a expensas de la bilirrubina conjugada.

Aumento de las enzimas hepáticas ALAT y ASAT, entre el quinto y décimo día y vuelven a la normalidad hacia el día 20. Fosfatasa alcalina normal.

Hipoalbuminemia en los casos graves, en los que también puede haber hipoglucemia.

Aparece albuminuria entre el cuarto o quinto día y puede llegar a los 4 g/L.

*Coagulograma:* prolongación del tiempo de protrombina y de tromboplastina si existe afectación hepática con ictericia.

## Diagnóstico específico

*Aislamiento viral:* el virus puede ser aislado en la sangre, el líquido cefalorraquídeo (LCR) o tejidos.

*Serológicos:* los anticuerpos tipo IgM aparecen del quinto al séptimo día del inicio de los síntomas, su detección mediante ELISA de captura resulta de utilidad diagnóstica, pues un suero positivo de IgM en ausencia de vacunación reciente proporciona un diagnóstico presuntivo de fiebre amarilla. También resulta de utilidad para la confirmación diagnóstica la elevación del título o títulos crecientes de anticuerpos IgG en exámenes de sueros pareados en fase aguda y de convalecencia.

*Detección del ARN viral por reacción en cadena de la polimerasa (RCP):* método de utilidad para la confirmación; se puede realizar en muestras de suero tomado en el primer mes desde la aparición de la enfermedad o en muestras de tejido en los casos fallecidos; solo se realiza en laboratorios de referencia.

Teniendo en cuenta que el diagnóstico serológico puede ser complicado dado que existe la posibilidad de reacciones cruzadas entre los virus de la fiebre amarilla y otros flavivirus, se recomienda que los laboratorios de referencia realicen la confirmación mediante la RCP de todos los presuntos casos positivos en un plazo de 7 días.

## Tratamiento

No existe un tratamiento antiviral específico. El tratamiento es sintomático y se enfatiza en la hidratación adecuada, la búsqueda de signos tempranos de choque o de coagulación intravascular diseminada.

Se pueden utilizar antiH<sub>2</sub> o inhibidores de la bomba de hidrógeno para la prevención de las hemorragias digestivas.

Igualmente se debe vigilar la aparición de sobreinfecciones bacterianas, sobre todo en el paciente grave.

## Prevención

*Lucha antivectorial:* la eliminación del mosquito *Aedes aegypti* hace desaparecer la fiebre amarilla epidémica pero la selvática es de difícil control. Por otra parte la reaparición del mosquito doméstico es frecuente, por lo que las medidas antivectoriales deben ser constantes y eficaces.

*Vacunación:* se utiliza en los países de alto riesgo, que son aquellos en los que se ha demostrado la presencia del virus y que presentan factores ecológicos propicios para su transmisión a las personas. Para la vacunación se administra una vacuna con virus vivos atenuados, 17D, que ha demostrado ser muy eficaz. Un mes después de la inmunización se observa en 99 % de los vacunados niveles protectores de anticuerpos neutralizantes y la inmunización por lo general dura varios decenios.

Los efectos adversos de la vacunación son raros e incluyen fenómenos de hipersensibilidad, encefalitis y fallo multiórgano de tan baja incidencia que no contraindican su uso y justifican su administración por la utilidad que reporta.

En los países de alto riesgo se recomienda para uso individual, para prevenir y combatir los brotes y para proteger a los viajeros que visitan zonas donde es endémica.

En estos países está incluida en los programas nacionales de inmunización infantil. Se debe administrar al mismo tiempo que la vacuna contra el sarampión, entre los 9 y 12 meses de edad con jeringuillas distintas y en un lugar diferente.

Es preciso realizar campañas de vacunación masiva para proteger a los grupos susceptibles de más edad.

Durante las epidemias, las campañas de vacunación se deben realizar sin tardanza en respuesta a los brotes a fin de limitar la propagación de la enfermedad.

El Reglamento Sanitario Internacional estipula la presentación de un certificado de vacunación válido contra la fiebre amarilla en los 10 años anteriores para todos los viajeros con destino a zonas endémicas.

La vacuna contra la fiebre amarilla se administra mediante una inyección subcutánea o intramuscular de 0,5 mL por dosis; se prefiere la vía subcutánea. En la mayoría de los casos produce una protección de entre 30 y 35 años, aunque según el Reglamento Sanitario Internacional y el Certificado Internacional de Vacunación de la OMS, se necesita una dosis de refuerzo cada 10 años.

Está contraindicada en niños menores de 8 meses, en alergia grave al huevo o en inmunodepresión grave.

No se recomienda su uso en embarazadas, excepto en epidemias con elevado riesgo de transmisión.

La vacunación es el único medio de lucha contra la fiebre amarilla selvática y junto a las medidas antivectoriales es la forma ideal de erradicación de la forma epidémica.

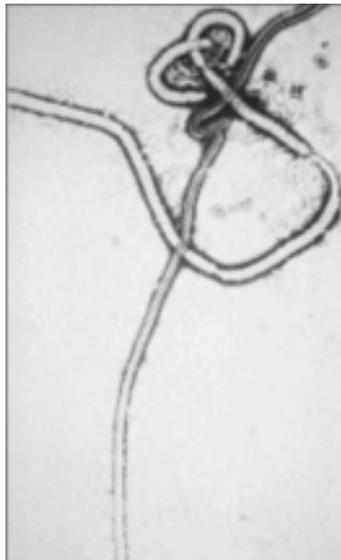
## Fiebre hemorrágica por virus Ébola

*Ernesto Vicente Peña*

*Alina Peri Cid*

*Horacio Izquierdo Delgado*

En la segunda mitad del siglo XX (1976) en África y más específicamente en el Congo se desató una epidemia de fiebre hemorrágica con una mortalidad cercana a 100 %; fue identificado como agente causal un virus de la familia *Filoviridae*, del género filovirus. Este descubrimiento se realiza en un afluente del río Congo, el Ébola, de ahí toma su nombre este virus (Fig. 4.1).



**Fig. 4.1.** Virus Ébola. Tomado de: [Wikipedia.org/wiki/virus](https://es.wikipedia.org/wiki/Virus_Ébola)

Se trata de una enfermedad infecciosa, altamente contagiosa que presenta una elevada mortalidad y afecta a los primates (entre estos el hombre) y a otros mamíferos (Fig. 4.2).



**Fig. 4.2.** Primate (gorila).

Este es un virus pleomórfico, sus vibriones pueden presentar con frecuencia formas filamentosas (de ahí el nombre de Filovirus); alcanza longitudes de hasta 14 000 nm y un diámetro uniforme de 80 nm. Su genoma está formado por una molécula de ARN que presenta información codificada por 7 proteínas.

Se han descubierto varios tipos del virus Ébola (Cuadro 4.1), entre los que se destaca por su alto grado de mortalidad (entre 90 y 100 %) el Ébola Zaire, aunque como se mencionó antes todos producen una enfermedad altamente contagiosa con alto índice de muerte.

**Cuadro 4.1.** Tipos de virus Ébola

Virus Ébola Zaire
Virus Ébola Sudán
Virus Ébola Reston
Virus Ébola Tait-Forest

## **Epidemiología**

El reservorio natural del virus no está bien definido; se presume que reside en los roedores de Asia y África, como el murciélago de la fruta u otro vertebrado. No se considera como reservorio a los monos que al igual que el hombre se infestan al formar parte de la cadena de transmisión.

El periodo de incubación ocurre entre los 2 y 22 días, con una media de 10 a 12 días; el hombre se infecta al ponerse en contacto con secreciones, sangre o semen de personas infectadas (que manipularon monos enfermos o encontrados muertos en la selva) o a través de agujas o jeringuillas infectadas y mal esterilizadas.

Es útil señalar que el virus persiste en el semen, hasta 3 meses después del alta clínica del paciente.

## Manifestaciones clínicas

La enfermedad aparece de forma súbita con fiebre alta (39-40 °C), cefalea intensa, mialgias, artralgias; se asocia a un cuadro digestivo determinado por náuseas, vómitos y diarreas intensas; posteriormente se observa un rash maculopapular y del quinto al séptimo día aparecen las manifestaciones hemorrágicas: epistaxis, sangrado digestivo alto (hematemesis y/o melena), petequias y sangrado en el sitio de punción de la venoclisis, así como hemoptisis y sangrado en órganos internos.

La astenia persiste y se torna intensa, se produce hipotensión arterial, oliguria, choque y termina con fallo multiorgánico, signos encefálicos profundos y muerte del paciente.

Si el cuadro no es tan intenso y no se produce la muerte (menos frecuente), la recuperación del paciente puede tomar varias semanas; evoluciona con manifestaciones articulares (artritis), orquitis, polineuritis, entre otras.

El cuadro hemoquímico se inicia con leucopenia y luego se torna en leucocitosis, lo que se pone de manifiesto ante CID y pruebas renales y hepáticas alteradas (Cuadro 4.2).

**Cuadro 4.2.** Manifestaciones clínicas y hematológicas

<p><i>Inicio repentino:</i> cefalea, lumbalgia, mialgias generalizadas, conjuntivitis y postración</p> <p><i>Al tercer día:</i> hipotensión arterial y manifestaciones hemorrágicas, CID, ictero, leucopenia (después leucocitosis), enzimas hepáticas y función renal alteradas</p> <p><i>Segunda a tercera semanas:</i> síntomas encefálicos, fallo multiorgánico, choque, coma y muerte</p>
--

## **Diagnóstico**

Fundamentalmente por la historia epidemiológica, cuadro clínico antes descrito y la detección de anticuerpos por la técnica de ELISA, detección de antígenos en sangre, suero u órganos, prueba de reacción en cadena de la polimerasa (RCP) y cultivo de tejidos u órganos para detectar la presencia del virus.

## **Tratamiento**

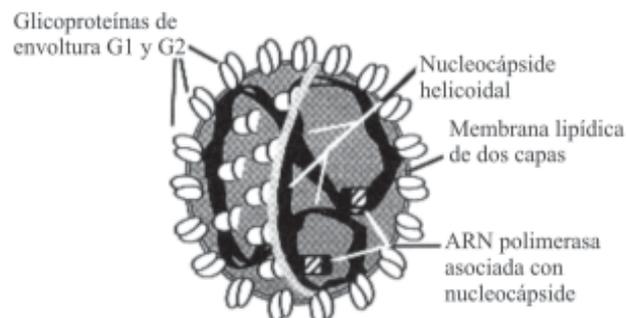
Como todos los virus que producen las FHV's, no tiene tratamiento específico, se recomienda mantener un estricto control biológico con el personal que labora o está en contacto con los enfermos; a estos últimos se recomiendan las medidas de soporte biológico, así como el trato adecuado de las complicaciones (sangrado, choque, entre otras).

Actualmente se han probado algunas vacunas contra esta enfermedad en primates, con una efectividad de 100 %, no ocurre así en el hombre. No obstante, la secuencia del genoma de estos virus ha despertado grandes esperanzas respecto a la producción de una vacuna altamente efectiva en el ser humano, lo que sería de gran ayuda para controlar una de las FHV's más agresivas y mortales que azotan a la humanidad.

## Fiebre hemorrágica por hantavirus

*Josefina Fernández Camejo*

El género hantavirus (también Bunyavirus, Nairovirus y Phlebovirus), que pertenece a la familia *Bunyaviridae*, comprende a varios virus: virus Hantaan, virus Dobrava, virus de Puumala, virus Sin Nombre, el virus de Seúl y otros hantavirus afines. Son virus ARN, de polaridad negativa, esféricos y miden de 90 a 120 nm de diámetro (Fig. 5.1).



**Fig. 5.1.** Esquema de la estructura de un hantavirus.

Hantavirus (HV) se transmite mediante roedores, a diferencia de los otros géneros de esta familia que se transmiten a través de artrópodos. Este género es hospedado y diseminado horizontalmente de roedor a roedor. Posee gran especificidad de especie virus-roedor, lo que permite ubicar los virus en las zonas habitadas por su hospedador. Hantavirus no produce viremia prolongada ni enfermedad manifiesta en el roedor hospedador. Se encuentra en la orina, saliva y las heces del ratón y el hombre se contagia sobre todo a través de la inhalación de aerosoles de las excretas de los roedores, fundamentalmente orina. La inhalación de aerosoles de la mordida del roedor, el contacto directo de material infeccioso con las mucosas y la piel no intacta, pudiera ser fuente de contagio. Los pacientes infectados no son contagiosos.

Con frecuencia las enfermedades en el hombre producidas por estos virus cursan de manera subclínica. Se han descrito 2 enfermedades producidas por el

grupo hantavirus. En 1950 se refirió la primera fiebre hemorrágica, la fiebre hemorrágica con síndrome renal (FHRS) y en 1993 se describe el síndrome pulmonar por hantavirus (HPS).

Estas 2 enfermedades están relacionadas con la exposición a roedores y afectan a personas en contacto con los mismos. Por lo que el control de los roedores dentro y fuera de las viviendas es una importante medida para prevenir la aparición de la enfermedad. También el uso de medios de protección (dispositivos de protección respiratoria, guantes) y la eliminación del contacto con los roedores en las áreas infestadas por ellos. En ambos síndromes son más afectados los varones adultos debido a su mayor exposición (Fig. 5.2).



Fig. 5.2. Esquema de transmisión de hantavirus al hombre.

## Fiebre hemorrágica con síndrome renal

Esta enfermedad tiene un período de incubación de 9 a 35 días. Los principales virus que la causan son el virus de Puumala, cuyo reservorio-roedor es el topillo rojo (*Clethrionomys glareolus*) (Fig. 5.3) y el virus de Hantaan cuyo reservorio-roedor es el ratón silvestre listado (*Apodemus agrarius*). Existen otros virus causales, como el virus Dobrava, su reservorio es el ratón silvestre de cuello amarillo (*A. flavicollis*) y el virus de Seúl que se asocia con la rata común o de alcantarilla (*Rattus norvegicus*), extendida mundialmente debido a sus migraciones.

Constan otros hantavirus que no producen enfermedad en el humano.

La mayor parte de los casos se producen entre la población rural y en los turistas. La enfermedad de Seúl se puede adquirir también en el medio urbano o a partir de colonias de ratas de laboratorio contaminadas.



**Fig. 5.3.** Topillo rojo (*Clethrionomys glareolus*).

Esta enfermedad presenta 2 exacerbaciones estacionales asociadas con la recolección del trigo en verano y la del arroz a finales del otoño, debido a que en estos 2 momentos las poblaciones de roedores hospedantes del virus alcanzan su número máximo y los campos están llenos de polvo que contiene excrementos secos cargados de virus. Esta afección está muy extendida en Europa (virus Puumala) y Asia (virus Hantaan). El virus Dobrava (Balcanes) y el Hantaan (Asia rural) producen una fiebre hemorrágica con síndrome renal grave. El virus de Seúl (mundial) y el de Puumala producen una HFRS leve o moderada. La infección por el virus de Puumala, causa más frecuente de HF con síndrome renal en Europa, produce un cuadro clínico mucho más atenuado y se conoce con el nombre de nefropatía epidémica.

En Corea (HF coreana) y China rural (HF epidémica), se halló enfermedad por Hantaan con mayor frecuencia en primavera y otoño. En China los hantavirus que más circulan son el virus de Seúl y el Hantaan; recientemente se describió un nuevo hantavirus nombrado Amur y se relacionó con *Apodemus peninsulae*.

La mortalidad por Hantaan es de 5 a 15 % y menor de 1 % por Puumala. La HFRS es la fiebre hemorrágica más frecuente en la actualidad, con más de 100 000 casos anuales de la forma severa en Asia y miles de casos leves.

La FHRs en su forma leve se manifiesta clínicamente por fiebre, dolor abdominal, proteinuria, oliguria ligera y transitoria, seguidos de poliuria e hipostenuria durante la recuperación.

La fiebre hemorrágica con nefropatía, en su forma más grave, evoluciona en 4 estadios: fase febril, fase de hipotensión, fase oligúrica y fase poliúrica.

*Fase febril:* dura de 3 a 4 días. Fiebre de aparición brusca, mialgias intensas, bradicardia relativa. También se manifiestan: cefalea, sed marcada, anorexia, náusea y vómitos, fotofobia, visión borrosa, dolor retroorbitario, rubefacción facial, del área del escote, del cuello y de la espalda. Congestión faríngea, edema periorbitario y sufusiones conjuntivales. Petequias en zonas de presión, las conjuntivas y las axilas.

Además se describe la presencia de: edema retroperitoneal masivo y se manifiesta clínicamente mediante dolor de espalda e hipersensibilidad con la percusión del ángulo costovertebral.

Exámenes complementarios:

- Coagulación intravascular diseminada leve o moderada.
- Proteinuria y sedimento urinario que denota nefropatía en actividad.

*Fase de hipotensión:* dura hasta 48 h.

Hipotensión y taquicardia que se asocian con choque.

Elevación del hematocrito, leucocitosis con desviación a la izquierda y trombocitopenia.

Activación de las cininas y células CD8+ activadas y en menor grado células T CD4+.

La proteinuria es intensa y la densidad urinaria desciende hasta 1,010. Oliguria precedida por necrosis de los túbulos renales.

*Fase oligúrica:* dura de 3 a 10 días. Se mantiene la tendencia hemorrágica debida en gran parte a los defectos hemorrágicos de origen hiperazoémico.

*Fase poliúrica:* una vez recuperada la función renal, comienza la fase poliúrica caracterizada por cuantiosa diuresis e hipostenuria. Se puede presentar deshidratación y alteraciones electrolíticas.

La HFRS se sospecha si el paciente ha estado expuesto a contactos rurales en un área endémica. Una leucocitosis marcada con desviación a la izquierda, en ocasiones verdaderas reacciones leucemoides asociada a trombocitopenia, son muy sugestivas.

## **Diagnóstico**

La HFRS se diagnostica mediante la detección de IgM con la técnica de ELISA, que es positiva en las primeras 48 h. El aislamiento del virus es difícil pero si se necesita el diagnóstico definitivo, se realiza el análisis de RCP de un coágulo de sangre recogido al inicio de la enfermedad o de los tejidos obtenidos en la necropsia (solo en determinadas situaciones).

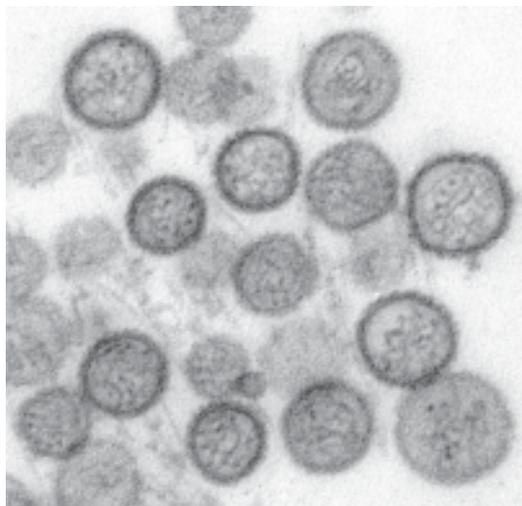
## Tratamiento

La hospitalización es inmediata. El tratamiento del choque, la insuficiencia renal y la proteinuria son los pilares de la terapéutica. El empleo de vasopresores, albúmina humana, la diálisis y utilización cuidadosa de cristaloides son las medidas fundamentales. Es importante recordar que la hidratación pudiera desencadenar edema pulmonar. Se debe prevenir la hipertensión por el peligro de hemorragia intracraneal. En los primeros 4 días se ha empleado con éxito la ribavirina endovenosa con la que se ha obtenido una disminución de la morbimortalidad.

## Síndrome pulmonar por hantavirus

El período de incubación es de 7 a 28 días. Revela una alta mortalidad (40-50 %) y la mayor parte de las infecciones provocan la enfermedad. Se distribuye por el continente americano.

Es importante recordar la alta especificidad de especie virus-roedor que tienen los hantavirus. Los virus causales del síndrome pulmonar por hantavirus son hantavirus asociados con la subfamilia de roedores *Sigmodontinae* (Fig. 5.4).



**Fig. 5.4.** Virus Sin Nombre.

Las especies de roedores tienen características propias, por ejemplo el ratón del venado habita en o cerca de las viviendas de los humanos. Algunos virus, como el virus de los Andes, provocan la enfermedad en Sudamérica pero a este se le ha atribuido una infección directa de persona a persona. Se observa en campesinos cuyas viviendas son accesibles a los roedores y afecta a quienes se ocupan de labores que los exponen al contacto con los roedores (Fig. 5.5 y Tabla 5.1).



Fig. 5.5. Distribución de hantavirus en el continente americano.

La enfermedad se presenta con síntomas prodrómicos (fiebre, mialgias, malestar y náuseas, vómitos y dolor abdominal) que duran 3 o 4 días (límite de 1 a 11 días). Le sigue la fase pulmonar, que se manifiesta por tos, hipotensión ligera, taquicardia, taquipnea e hipoxemia ligera. El examen físico del aparato respiratorio es casi normal, sin embargo se observan signos radiográficos tempranos de edema pulmonar. En las horas siguientes la descompensación se acentúa rápidamente hasta producir hipoxemia intensa con insuficiencia respiratoria, la hipotensión puede llevar al choque. Las manifestaciones clínicas de coagulopatía son escasas. La mayoría de los pacientes que logran “sobrevivir” las 48 h de hospitalización son extubados y egresados sin secuelas.

**Tabla 5.1.** Hantavirus en el continente americano y su agente causal

Hantavirus productores de HPS	Roedor sigmodontino
Virus Sin Nombre (el virus productor de HPS más importante en Estados Unidos)	Ratón de los venados ( <i>Peromyscus maniculatus</i> )
Variedad del virus Sin Nombre presente en los estados del Sur	Ratón de patas blancas ( <i>Peromyscus leucopus</i> )
Virus del Black Creek Canal	Rata del algodón ( <i>Sigmodon hispidus</i> )
Virus Bayou	Rata del arroz ( <i>Oryzomys palustris</i> )
Virus de los Andes (Argentina, Chile)	<i>Oligoryzomys longicaudatus</i> (Fig. 5.6)
Virus Río Mamoré (Bolivia)	<i>Oligoryzomys microtis</i>
Virus Laguna Negra (Paraguay, Bolivia)	<i>Calomys laucha</i>



**Fig. 5.6.** *Oligoryzomys longicaudatus*.

## Exámenes complementarios

Además de la hipoxemia aparece hemoconcentración, leucocitosis con desviación a la izquierda, linfocitos atípicos, trombocitopenia, proteinuria e hipoalbuminemia. El tiempo de tromboplastina es prolongado y solo en pocos casos y graves se pueden encontrar indicios que reflejan coagulación intravascular diseminada.

Es frecuente la acidosis y elevación del lactato. Las pruebas de función renal pueden estar elevadas y en pacientes graves la creatinina es muy alta.

La radiografía de tórax muestra edema intersticial, edema alveolar bilateral con corazón de tamaño normal y derrame pleural (Fig. 5.7).



**Fig. 5.7.** Radiografía de tórax en un paciente con HPS severo.

El diagnóstico se realiza mediante la detección de IgM sérica en la fase aguda, incluso en la prodrómica. El análisis de la RCP en sangre, de los 7 a 9 primeros días o en tejidos, suele ser positivo (no es una prueba de rutina, se realiza en laboratorios de referencia).

## **Tratamiento**

También en este caso la hospitalización es inmediata con el objetivo de comenzar el tratamiento lo antes posible.

La oxigenoterapia, la intubación y la ventilación mecánica, si fuera necesaria, para controlar la hipoxemia y la insuficiencia respiratoria. La administración cuidadosa de líquidos y fármacos vasopresores para tratar la hipotensión y el choque.

A pesar del buen tratamiento, la mortalidad se manifiesta entre 30 y 40 %. La ribavirina inhibe el virus *in vitro* pero no ha sido útil en estudios con pacientes reales.

# Fiebre hemorrágica de Marburg

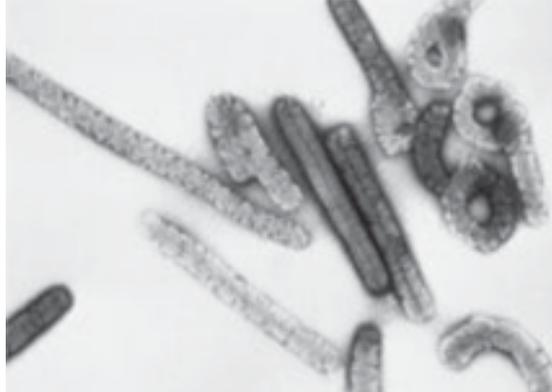
*Aurora Castellanos Basulto*

La fiebre hemorrágica de Marburg (FHM) es una enfermedad grave y de alta letalidad provocada por un virus de la misma familia que el de la fiebre hemorrágica del Ébola. Estos virus constituyen los patógenos más virulentos conocidos que pueden infectar a los seres humanos. Ambas enfermedades son poco frecuentes pero pueden causar dramáticos brotes. Se caracteriza por fiebre, cefalea, exantema, manifestaciones hemorrágicas, postración, inflamación hepática y pancreática de comienzo brusco.

## Etiología

Es una enfermedad causada por el virus de Marburg, un filovirus perteneciente a la familia *Filoviridae*, agente singular, solo se conoce un subtipo, toma su nombre de la ciudad alemana Marburgo, donde fue aislado por primera vez en 1967 tras una epidemia de fiebre hemorrágica que ocurrió en el personal de laboratorio encargado de cultivos celulares. Presenta la estructura clásica de los filovirus. El virión con una morfología irregular (pleomórfica) tiene forma de bastoncillo de longitud variable entre los 800 y 1400 nm y con un diámetro de alrededor de 80 nm. En ocasiones pueden tener forma circular, de 6 o de 8 nm.

La nucleocápside presenta en su interior una molécula de ARN de polaridad negativa y la envoltura viral tiene una simetría helicoidal. Está cubierto por una envoltura lipídica que proviene de la membrana de la célula hospedera, de la cual salen proyecciones (peplómeros) de alrededor de 7 nm, entre las que media un espacio de 10 nm. Dichas proyecciones tienen forma globular y están formadas por homotrímeros de la glicoproteína de superficie. La estructura viral se mantiene muy estable por lo que conserva la infecciosidad mucho tiempo a temperatura ambiente. Se destruye por el calor a 60 °C durante 30 min y por los disolventes de los lípidos. Es muy patógeno, requiere instalaciones de contención biológica máxima, con nivel 4 de bioseguridad (Fig. 6.1).



**Fig. 6.1.** Virus de Marburg. Tomado de: [Wikipedia.org/wiki/virus\\_de\\_Marburg](https://es.wikipedia.org/wiki/Virus_de_Marburg)

## Epidemiología

El reservorio del virus es desconocido. En 1967 la fiebre hemorrágica de Marburg se detectó por primera vez al producirse brotes epidémicos simultáneos en Marburgo y Frankfurt (Alemania) y Belgrado (capital de la antigua Yugoslavia). Los casos ocurrieron en el personal de laboratorio que trabajaba con monos verdes africanos (*Cercopithecus aethiops*) importados de Uganda. Se registraron en esa ocasión 25 casos primarios, 7 de los cuales fueron mortales y 6 casos secundarios en los que no se detectó fallecimiento. Los casos primarios se observaron entre el personal de laboratorio expuestos al virus por contacto con monos infectados o con sus tejidos. Entre los casos secundarios se encontraban 2 médicos, una enfermera, un ayudante de autopsias y la esposa de un veterinario. En todos se había producido un contacto directo, generalmente con sangre de un enfermo de los casos primarios. Ambos médicos se contaminaron al pincharse accidentalmente cuando extraían sangre a pacientes.

Desde este brote epidémico se han publicado casos aislados de infección de Marburg que han afectado habitualmente a personas del Este y el Sur de África (Sudáfrica 1975, Kenya 1980, 1987).

El primer gran brote de la enfermedad que se produjo en condiciones naturales se desarrolló en la República Democrática del Congo entre finales de 1998 y 2000. Se registraron 154 casos, de los cuales 128 fueron mortales, lo que indicó una tasa de letalidad de 83 %, la mayoría trabajaban en una mina de oro de Durba, en el nordeste, donde se localizó el inicio del brote.

Los estudios virológicos posteriores indicaron que en más de 7 ocasiones se habían introducido en poblaciones humanas diversas cepas de virus provenientes de alguna fuente ambiental desconocida.

Entre los meses de octubre de 2004 y abril de 2005 se reportan en Angola, en la provincia de Uige, 163 casos aproximadamente, con 150 fallecidos. La mayoría de los detectados en otras provincias se relacionaron directamente con el brote de Uige.

## **Transmisión**

La transmisión interhumana es la principal forma de contagio. Ocurre al entrar en contacto cercano con el enfermo, en particular a través de los líquidos del cuerpo: sangre, saliva, vómitos, heces, orina y secreciones respiratorias.

La transmisión por vía sexual es posible durante varias semanas después de la enfermedad. El pico de máxima infectividad ocurre durante las manifestaciones más graves de la enfermedad, junto con las manifestaciones hemorrágicas. El virus también puede inocularse a través de pequeñas heridas de la piel en contacto con instrumentos y equipos médicos contaminados.

## **Patogenia**

No están claros los fenómenos fisiopatológicos que producen la enfermedad de FHM.

En la fase aguda se asocia a replicación viral activa y a viremia. Es posible que se deba a la combinación del daño directo del virus sobre los tejidos y la permeabilidad vascular mediada por la liberación de citocinas y por el desajuste de la respuesta inmunitaria del huésped que impide la eliminación del virus debido a la infección de macrófagos y monocitos.

El aumento de la permeabilidad vascular se debe a la acción directa de la infección viral y a la elevación de citocinas como factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) y a varias interleucinas (IL-2, IL-10), así como el IFN  $\alpha$  y  $\gamma$ . La desregulación de la cascada de coagulación también lleva a la aparición de CID.

## **Manifestaciones clínicas**

El periodo de incubación de la enfermedad dura alrededor de 3 a 9 días. Luego de forma brusca aparece cefalea frontal y temporal acompañada de

malestar general y mialgias. Es característica la fiebre alta (39-40 °C) que aparece desde el primer día de enfermedad, a la que sigue una fuerte y rápida debilitación, puede haber también conjuntivitis. Hacia el tercer día aparece diarrea acuosa acompañada de dolor abdominal y calambres, náuseas y vómitos. La diarrea puede ser grave y durar hasta 1 semana. En este periodo los enfermos presentan un rostro inexpresivo, con ojos hundidos, letargo y alteraciones mentales. En la primera semana puede haber también linfadenopatía cervical y aparición de enantemas de las amígdalas y del paladar. Un signo característico es la aparición de un exantema maculopapuloso no pruriginoso que aparece en general desde el quinto día en rostro y cuello y sucesivamente se extiende a los miembros.

Las manifestaciones hemorrágicas aparecen a partir del quinto día de la enfermedad. En general, la muerte se produce por colapso cardiocirculatorio a causa de sangrados múltiples. Se puede encontrar sangre en el vómito, en la mucosa nasal, encías y en la vagina. Un problema grave puede ser el sangrado abundante causado por la punción de aguja. Pasada la primera semana, la fiebre empieza a bajar para luego reaparecer a los 12-14 días de la enfermedad. En la segunda semana puede aparecer también hepatomegalia, esplenomegalia, edema facial y escrotal.

Generalmente el fallecimiento ocurre sobre todo entre el octavo y noveno día con cuadro de hipotensión grave que lleva al choque. Son posibles complicaciones de la enfermedad, la orquitis, la atrofia testicular, la miocarditis y la pancreatitis.

Las manifestaciones clínicas fundamentales se expresan en el cuadro 6.1.

En caso de que la persona sobreviva, la convalecencia tarda 3 o 4 semanas con pérdida del cabello, anorexia y trastornos psicóticos; se han reportado casos de mielitis transversas y uveítis.

La alta mortalidad es provocada más por choque y el fallo multiorgánico que por las pérdidas sanguíneas.

## **Diagnóstico**

La sospecha diagnóstica se basa esencialmente en el cuadro clínico y en los datos epidemiológicos.

El diagnóstico específico se realiza mediante el aislamiento del virus o bien en la evidencia de la respuesta inmunitaria y en la presencia de material genómico viral.

Para evidenciar la presencia de anticuerpos (IgM, IgG) se recurre a un ensayo de inmunofluorescencia indirecta, el uso de la prueba Western Blot o de la prueba ELISA.

**Cuadro 6.1.** Manifestaciones clínicas de la FHM

Primer a tercer día: - Cefalea intensa - Malestar general - Fiebre alta - Mialgias
Tercer a quinto día: - Diarreas - Náuseas - Enantema en amígdalas y paladar - Dolor abdominal - Vómitos - Exantema maculopapuloso - Linfadenopatía cervical
Quinto a noveno día: - Manifestaciones hemorrágicas - Choque - Fallo múltiple de órganos

El cultivo viral constituye un método de diagnóstico definitivo.

La identificación del genoma viral se realiza mediante la RCP y la de los antígenos virales mediante técnicas de inmunofluorescencia e histoquímica.

La RCP ayuda en breve periodo de tiempo a obtener el resultado de la positividad de la enfermedad. Además aporta una ventaja adicional que es la posibilidad de cuantificar la carga viral presente en la muestra clínica, lo que permite su uso como parámetro pronóstico de la enfermedad en la monitorización del tratamiento y en la evolución del riesgo de transmisión del virus a los contactos.

Las alteraciones del laboratorio clínico son inespecíficas, se muestran en el cuadro 6.2.

## **Diagnóstico diferencial**

Es preciso realizar el diagnóstico diferencial con las siguientes enfermedades:

- Malaria
- Meningococemia
- Fiebre tifoidea

- Septicemia
- Leptospirosis
- *Borrelia*
- Hepatitis fulminante

**Cuadro 6.2.** Alteraciones de laboratorio clínico en la FHM

<p>Hematológicas:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Leucopenia con linfocitosis (primer día)</li><li>- Neutropenia (cuarto día)</li><li>- Trombocitopenia severa (sexto a duodécimo día)</li><li>- CID (casos mortales)</li></ul> <p>Hemoquímicas:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Hipoproteinemia</li><li>- Hiperazoemia</li><li>- Aumento de enzimas aminotransferasas</li></ul> <p>Orina:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Proteinuria</li></ul>
--

## Tratamiento

No existe tratamiento específico, es preciso recurrir a un tratamiento de apoyo para controlar el volumen hemático, el balance electrolítico y monitorizar atentamente la presencia de infecciones secundarias.

Solo en caso de que se note un estado de CID se puede recurrir a la heparina. Se han propuesto terapias a base de sueros obtenidos de sujetos curados o con interferón pero actualmente faltan pruebas de apoyo.

La ribavirina, en experimentos *in vitro*, no ha podido reducir la replicación del virus.

Es importante el aislamiento del paciente y el uso de dispositivos de protección para el personal médico, enfermeras y demás personas que trabajen en ese lugar.

## Prevención

La prevención no es posible dado que la fuente primaria del virus, así como el mecanismo por el que el hombre se infecta es desconocida. Aunque se debe

controlar el contacto con enfermos sin protección y sus desechos, igualmente con animales muertos en áreas endémicas.

Existe riesgo de transmisión persona a persona por lo que las medidas de control deben estar enfocadas a limitar la diseminación de la enfermedad en casos secundarios por ser altamente infecciosos, se puede propagar fácilmente y tiene el potencial para causar un número de enfermos y una letalidad importante.

Los casos o brotes de fiebre hemorrágica de Marburg producidas a los humanos ocurren de manera esporádica e irregular, lo que hace difícil predecirlos y controlarlos de manera profiláctica. Se deben mantener estrictas medidas de seguridad en los laboratorios donde se procesan las muestras de posibles pacientes infectados (nivel 4 de bioseguridad).

No existen vacunas que protejan contra esta enfermedad, actualmente se realizan estudios para crear una vacuna específica.

# Fiebre hemorrágica por virus Lassa

*Deborah Martí Lago*

La fiebre de Lasa fue descrita por primera vez en 1969, se manifestó en muchos países de África Occidental y la incidencia de seropositividad ha alcanzado zonas de África Central (Nigeria, Sierra Leona, Guinea y Liberia). Este virus y sus afines, producidos por un arenavirus, se pueden encontrar también en otras regiones de África; son susceptibles las personas de todas las edades y la duración de la inmunidad después de la infección se desconoce; puede ser una de las principales causas de enfermedad febril hemorrágica.

## Concepto

Enfermedad vírica aguda de 1 a 4 semanas de duración, de comienzo gradual. Se puede transmitir mediante los aerosoles de pequeñas partículas emitidas por los roedores constantemente infectados o al capturar o comer estos animales. Se describe la infección directamente de persona a persona y se encuentra en la orina y el líquido seminal con frecuencia durante la convalecencia.

## Patogenia

El hombre puede ser contagiado durante todo el año, aunque se ha comprobado la máxima incidencia en la estación seca; no se establece diferencia de sexo ni de edades.

Se ha descrito una mayor ocurrencia en las mujeres embarazadas, sobre todo en su forma grave.

## Reservorio

Roedores salvajes en África Occidental, el ratón polimástico (Fig. 7.1) del complejo de la especie *Mastomys natalensis*, una pequeña rata que suele habitar en las casas. Provoca endemia y epidemias en el ser humano.

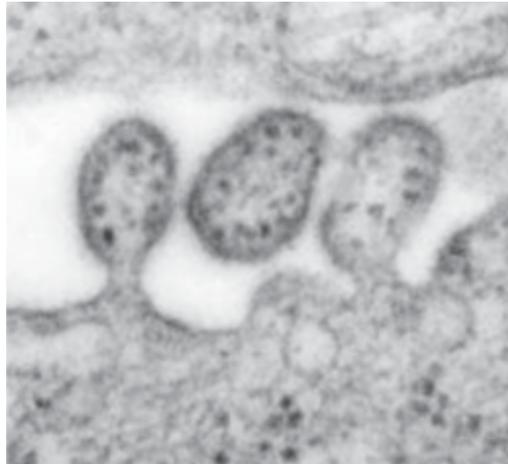


**Fig. 7.1.** Ratón *Mastomys natalensis*. Tomado de: [Wikipedia.org/wiki/oroedor#raton\\_y\\_ratones](https://es.wikipedia.org/wiki/Oroedor#raton_y_ratones)

## **Anatomía patológica**

Necrosis eosinófila de los hepatocitos sin respuesta inflamatoria y presencia de viriones en el interior de las células hepáticas (Fig. 7.2). Se observa una necrosis similar alrededor de los folículos linfoides del bazo y glándulas suprarrenales.

La afectación de otros órganos se manifiesta por edema y con una frecuencia variable, hemorragia e inflamación parenquimatosa y formación de infiltración perivascular por células redondas.



**Fig. 7.2.** Virus de Lassa. Tomado de: [Wikipedia.org/wiki/Fiebre\\_de\\_Lassa](https://es.wikipedia.org/wiki/Fiebre_de_Lassa)

## Cuadro clínico

La intensidad oscila entre la enfermedad subclínica y una afección grave, progresiva y mortal, dura aproximadamente 4 semanas.

El periodo de incubación es común de 6 a 21 días; el comienzo de la enfermedad es insidioso con fiebre y malestar general, molestias que suelen ir acompañadas de cefalea leve pero persistente y mialgias a menudo más intensas en la zona lumbar, tos, náuseas, vómitos. La fiebre es constante o intermitente, con ascensos y descensos notables.

El dolor de garganta es tan intenso que en ocasiones produce disfagia. Es común observar inflamación, exudado de la faringe y las conjuntivas.

El contagio de una persona a otra se puede producir durante la fase febril aguda cuando el virus se encuentra en la garganta y se excreta con la orina de los pacientes durante 3-9 semanas desde el comienzo de la enfermedad.

Los casos graves se asocian a un alto grado de mortalidad; la enfermedad progresa hasta que aparece alteración del nivel de conciencia, convulsiones, encefalopatía, edema pulmonar, derrame pleural y ascitis, hemorragias (bucal, nasal, vaginal, gastrointestinal), hipovolemia y choque debido a rotura capilar difusa.

Se producen hemorragias en el 15-30 % de los casos y en pacientes de tez clara se observa erupción maculopapulosa, así como derrame (pericarditis).

La recuperación comienza hacia la segunda semana y se completa en la tercera en los casos leves y moderados.

En las regiones endémicas la enfermedad suele ser leve en los niños y se caracteriza sobre todo por fiebre, hepatoesplenomegalia, malestar general, tos y síntomas abdominales.

La aparición de sordera coincide con la mejoría en alrededor de 20 % de los casos y es permanente y bilateral en algunos. Puede haber reinyección pero no se asocia a una gravedad especial de la enfermedad. La sordera se produce por ataque del VII par craneal, la mitad recupera parte de la función auditiva después de 1 a 3 meses.

En la convalecencia ocasionalmente aparecen crisis flogísticas y alopecia.

A esta fiebre se debe de 10-16 % de los ingresos de adultos en hospitales.

## Examen físico

Para realizar el examen físico al paciente se deben tener en cuenta los siguientes elementos:

- Piel y mucosas: inyección conjuntival, erupción cutánea macular.
- Respiratorio: estertores pulmonares, faringitis con exudado blanco en forma de placa.

- Hemolinfopoyético: adenopatías no dolorosas.
- Cardiovascular: hipotensión arterial, bradicardia relativa.

## Exámenes complementarios

Los exámenes complementarios a realizar para detectar la enfermedad son los siguientes:

- Leucograma: leucopenia inicial, luego leucocitos normales o ligeramente elevados.
- Proteinuria: enzimas TGP, TGO, CPK, LDH aumentadas.
- Plaquetas: normales o algo disminuidas, la función plaquetaria es normal.
- Rayos X de tórax: infiltrado focal y derrame pleural.
- Electrocardiograma: miocarditis.
- Método de inmunofluorescencia indirecta: específicamente para la IgM e IgG durante las 2 primeras semanas de la enfermedad; es el mejor método de diagnóstico serológico.
- Detección del antígeno por medio de ELISA o reacción en cadena de polimerasa: tiene un alto grado de especificidad y sensibilidad. Para el diagnóstico de la infección aguda por arenavirus.
- Aislamiento del virus en sangre, exudado faríngeo, orina o líquido pleural o ascítico hasta 15 días después del inicio de la enfermedad clínica.
- Captura del anticuerpo IgM.

## Diagnóstico diferencial

Se puede confundir con:

- Malaria grave.
- Fiebre tifoidea.
- Fiebre amarilla.
- Otras fiebres hemorrágicas virales.

## Pronóstico

Signos de mal pronóstico:

- Viremia intensa notable.
  - Aspartato aminotransferasa (AST) >150 UI-mL.
- Aumento de transaminasa y fiebre. Mortalidad de 15 a 45 %.  
En mujeres embarazadas o hasta 1 mes después del parto la mortalidad es de 50 %.

## Complicaciones

Sordera permanente bilateral en algunos casos (25 %) y la mitad recupera parcialmente la función auditiva entre el primer y tercer mes.

Durante la recuperación se puede producir:

- Alopecia temporal y trastornos de la marcha.
- Iridociclitis.
- Ceguera pasajera.
- Muerte fetal (42 % en el primer trimestre).
- Mortalidad materna entre 15 y 30 % en el tercer trimestre por lo que se sugiere la interrupción del embarazo.
- Hemorragia en 15-30 % de los casos.

## Tratamiento

*Medidas generales:*

- Notificación de los casos a las autoridades locales de salud.
- Aislamiento estricto del paciente mientras dure el cuadro febril.
- Control estricto de las secreciones respiratorias, líquidos corporales y excretas del paciente.
- Desinfección concurrente de las excretas, esputos, sangre del paciente y de todos los objetos con los que tuvo contacto.
- Investigación de la fuente de infección y de los contactos íntimos y directos.

*Medidas específicas:* el empleo de la ribavirina (Virazole) resulta eficaz cuando se administra durante los primeros 6 días de la enfermedad. Iniciar el tratamiento a dosis de 30 mg/kg por vía i.v. y continuar con 15 mg/kg cada 6 h por 4 días y con 8 mg/kg cada 8 h por 6 días más.

*Medidas preventivas:* se basan fundamentalmente en el control de los roedores específicos y del paciente, de los contactos y del ambiente inmediato.

En casos de epidemia puede haber gran proliferación de los roedores *Mastomys* en las casas, habitaciones y zonas de almacenamiento de alimentos, lo que aumenta el peligro de su diseminación.

Se debe determinar el lugar de residencia de los pacientes en las 3 semanas anteriores al comienzo de la enfermedad y se procederá a la búsqueda de casos no notificados o no diagnosticados.

Para la vigilancia de los contactos íntimos se recomienda establecer la cuarentena. Se debe tomar la temperatura corporal 2 veces al día durante 3 semanas como mínimo después de la última exposición, si la temperatura es mayor que 38,3 °C se hospitaliza.

## Fiebre hemorrágica boliviana

*Emilio Martínez Almeida  
María del Carmen Morales Castro*

La fiebre hemorrágica boliviana, también conocida como “Machupo”, tiene como agente infeccioso al complejo Tacaribe de la familia arenavirus Machupo y su agente transmisor es el *C. callosus*.

Se han descrito casos o brotes esporádicos de la enfermedad o verdaderas epidemias en la porción septentrional de Bolivia. La letalidad es variable en dependencia del número de casos, sean epidemias o brotes esporádicos.

Este virus se transmite al humano ponerse en contacto con las excretas o con las secreciones bucales de los transmisores que infectan los granos de las cosechas, así como en forma de aerosoles, pues el virus se mantiene latente en el medio después de haber sido despedazados los roedores por los medios de cultivos; también penetra por las úlceras y excoりaciones de la piel. Se reporta la transmisión de humano a humano.

El período de transmisión es variable, de 7 a 16 días en dependencia del estado inmunológico del paciente. Son susceptibles todos los humanos de cualquier edad sin distinción de sexo y deja una inmunidad protectora aunque se desconoce el tiempo de duración de la misma. Se pueden presentar infecciones subclínicas.

### Cuadro clínico

La forma de comienzo es gradual; la duración media de la enfermedad es de 7 a 15 días. Se caracteriza por cefalea de moderada a gran intensidad, dolores retrooculares, congestión conjuntival, fiebre elevada de 39 °C, acompañada de abundante sudoración y estado grave de postración. Se observan eritemas en la cara, cuello y parte superior del tórax, así como petequias y equimosis. Las formas graves producen hemorragias gingivales intensas, hematemesis, melena y se describe una lesión enantemática con petequias en el paladar blando. Son frecuentes las manifestaciones encefalopáticas con delirio, estupor, obnubilación, temblores, convulsiones hiporreflexia osteotendinosa profunda y coma.

Los signos de choque son comunes y producen la muerte entre el quinto y séptimo día de la enfermedad.

## Diagnóstico

Determinación de IgM y detección de anticuerpos neutralizantes por el método de ELISA.

Detección del virus mediante aislamiento viral.

Estudios de inmunofluorescencia indirecta.

Leucograma con tendencia a la leucopenia.

Coagulograma que resulta en trombocitopenia de moderada a severa.

Orina con albuminuria moderada con cilindros granulosos, así como células vacuoladas.

## Tratamiento

*General:* encaminado al control de los roedores con medidas específicas en cada localidad.

Vacunación en experimentación aunque con muy buenos resultados en animales de laboratorio.

*Específico:*

- Notificación de los casos a las autoridades.
- Aislamiento estricto del paciente mientras dure el cuadro febril.
- Control estricto de las secreciones respiratorias, excretas, así como de la sangre del paciente.
- Investigación de la fuente de infección y de los contactos.

*Medicamentoso:* medidas antichoque, así como medidas generales, evitar el uso del ácido acetilsalicílico y derivados.

Aún se estudia la utilización de la ribavirina para los cuadros variantes de la enfermedad.

# Fiebre hemorrágica venezolana

*Emilio Martínez Almeida  
María del Carmen Morales Castro*

La fiebre hemorrágica venezolana es también conocida como “Guaranito”. Su agente infeccioso es el complejo Tacaribe de la familia arenavirus Guaranito y es transmitida por roedores.

## Historia y epidemiología

Se observó por primera vez en el año 1989 cuando se produjo un brote de fiebre con manifestaciones hemorrágicas graves en la localidad de Guaranito, con una mortalidad elevada. En 1990 se produce nuevamente un brote en la misma localidad y áreas cercanas del que resultaron 104 defunciones; esta fiebre se mantiene latente y su reservorio son los roedores, ratas algodoneras *Sigmodon aldoni* y las de la caña de azúcar *Zygodontomys brevicaudas*.

Modo de transmisión: este virus se transmite al humano ponerse en contacto con las excretas o con las secreciones bucales de los transmisores que infectan los granos de las cosechas, así como en forma de aerosoles al mantenerse el virus latente en el entorno después de haber sido despedazados los roedores por los medios de cultivos, también penetra por las úlceras y excoriaciones de la piel. No se reporta la transmisión de humano a humano.

El período de transmisión es variable, de 7 a 16 días en dependencia del estado inmunológico del paciente.

Susceptibilidad: son susceptibles todos los humanos de cualquier edad sin distinción de sexo; deja inmunidad protectora aunque se desconoce su tiempo de duración.

## Cuadro clínico

Comienza de manera gradual con una duración media de 7 a 15 días. Se caracteriza por cefalea de moderada a gran intensidad, dolores retrooculares, congestión conjuntival, fiebre elevada de 39 °C, acompañada de abundante su-

doración y estado grave de postración. Se pueden presentar eritemas en la cara, cuello y parte superior del tórax, así como petequias y equimosis. Las formas graves producen hemorragias intensas. Se describe una lesión enantemática con petequias en el paladar blando. Son frecuentes las manifestaciones encefalopáticas con delirio, estupor, obnubilación, temblores, hiporreflexia osteotendinosa profunda. Los signos de choque son comunes y conllevan a la muerte entre el quinto y séptimo día de la enfermedad.

## Diagnóstico

Determinación de IgM y detección de anticuerpos neutralizantes por el método de ELISA.

Detección del virus mediante aislamiento viral.

Estudios de inmunofluorescencia indirecta.

Leucograma con tendencia a la leucopenia.

Coagulograma que resulta en trombocitopenia de moderada a severa.

Orina con albuminuria moderada con cilindros granulados, así como células vacuoladas.

## Tratamiento

*General:* encaminado al control de los roedores con medidas específicas en cada localidad.

Vacunación en experimentación.

*Específico:*

- Notificación de los casos a las autoridades.
- Aislamiento estricto del paciente mientras dure el cuadro febril.
- Control estricto de las secreciones respiratorias, excretas, así como de la sangre del paciente.
- Investigación de la fuente de infección y de los contactos.

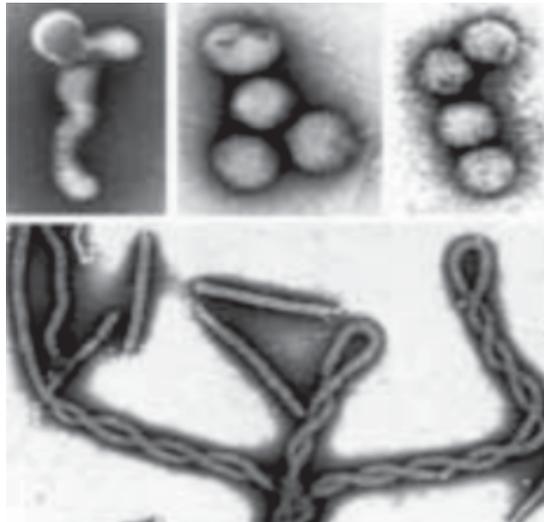
*Medicamentoso:* medidas antichoque, así como medidas generales.

Aún se estudia la utilización de la ribavirina para los cuadros variantes de la enfermedad.

## Fiebre hemorrágica argentina, de Junín o “Mal de los Rastrojos”

*José Manuel Riverón González*

Es una enfermedad infecciosa de origen viral, causada por el virus de Junín (Fig. 10.1), perteneciente al complejo Tacabire de la familia *Arenaviridae*; aislado en 1958 durante un brote severo de la enfermedad.



**Fig. 10.1.** Virus de Junín.

La fiebre hemorrágica argentina (FHA) apareció a finales de los años 40 en la región de la Pampa, al este de Buenos Aires, región agrícola y ganadera más rica de Argentina. Se detectó inicialmente entre trabajadores de los campos de maíz; posteriormente se han detectado brotes anuales de esta enfermedad en áreas cada vez más extensas, fundamentalmente entre los meses de marzo a octubre (otoño e invierno) (Fig. 10.2).



**Fig. 10.2.** Distribución de la fiebre hemorrágica argentina.

## Epidemiología

El cultivo de grandes superficies de maíz favoreció la multiplicación de los roedores que sirven de hospedero y reservorio de este virus: el *Callomys musculinus* y *Callomys laucha* y aumentó a su vez los contactos entre los roedores y los campesinos de la región.

Los roedores excretan el virus por la orina y posiblemente otros líquidos corporales y contaminan el medio ambiente. El hombre se infecta en forma accidental al ponerse en contacto con este medio contaminado, ya sea por inhalación de partículas infectadas o a través de la piel y las mucosas.

Con la mecanización agrícola las segadoras crean un aerosol con partículas de roedores aplastados que también contribuye a infectar al personal que trabaja en ellas; por tal motivo es 4 veces más frecuente en hombres que en mujeres y el 10 % corresponde a los menores de 15 años. La infección entre humanos es poco habitual.

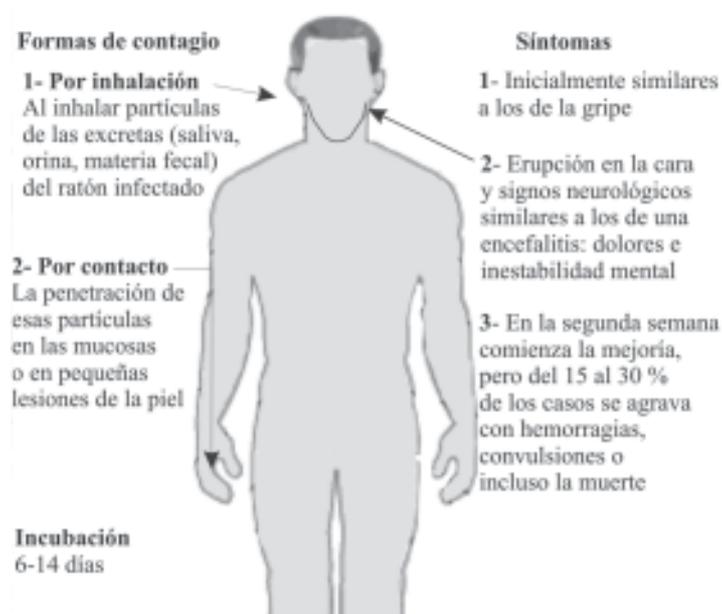
## Manifestaciones clínicas

El período de incubación es de 7 a 11 días. La enfermedad se inicia con un período prodrómico con aparición gradual o repentina de síntomas sistémicos

que pueden corresponder con cualquier síndrome febril inespecífico; predomina el inicio insidioso con fiebre continua de 39 a 40 °C, escalofríos, malestar, astenia, cefalea, dolor retroorbital, anorexia, náuseas, vómitos y dolor muscular.

Los signos incluyen conjuntivitis, edema facial, enantema con vesículas faríngeas, exantema de la cara, cuello y parte superior del tórax, hipersensibilidad de los muslos, poliadenopatías cervicales y petequias más frecuentes en la región axilar.

Las manifestaciones clínicas fundamentales se ilustran en la figura 10.3.



**Fig. 10.3.** Manifestaciones clínicas de la fiebre hemorrágica argentina.

Se caracteriza por leucopenia, trombocitopenia y albuminuria. Estos signos se hacen más intensos al final de la primera semana cuando aparece deshidratación, hipotensión arterial y bradicardia relativa. Cuando se manifiestan hemorragia gingival, nasal, gástrica, intestinal, uterina y de vías urinarias, indican una diátesis hemorrágica grave que puede conducir al shock. Algunos pacientes pueden presentar síntomas y signos relacionados con la afección del sistema nervioso central, como excitación psicomotriz, convulsiones y coma.

La fase aguda suele durar de 7 a 15 días. La convalecencia suele ser prolongada y se caracteriza por períodos de sudoración, rubor e hipotensión postural.

## **Diagnóstico**

El diagnóstico definitivo se realiza mediante pruebas de laboratorio.

En la infección aguda, el incremento de inmunoglobulina M (IgM) específica del virus o su antígeno son de importancia para el diagnóstico. La respuesta de la inmunoglobulina G (IgG) es tardía por lo que resulta menos útil en la fase aguda.

El ácido nucleico vírico también se puede determinar en el cuadro agudo por medio de la reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa (RCP-TI).

El virus puede ser aislado en la sangre del paciente durante esta etapa, así como de otros tejidos obtenidos de la necropsia si el paciente fallece. Estos estudios solo se deben realizar con las medidas de bioseguridad de nivel 4.

## **Tratamiento**

Son importantes las medidas de apoyo que incluyen el equilibrio hidroelectrolítico y resultan eficaces los expansores plasmáticos si se utilizan al inicio.

El plasma humano inmune específico para el virus de Junín administrado durante los primeros 8 días redujo la mortalidad que antes era de 15 a 30 % a 1 % en los estudios realizados.

A partir de 1979 se elaboró como parte de un proyecto de investigación internacional un don atenuado del virus que se utilizó como principio activo de la vacuna Candid I, que demostró ser segura e inmunogénica, con una eficacia de 95,5 % en hombres de 15 a 65 años de edad.

# Bibliografía

- Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU. (1997-2010): Fiebre Hemorrágica del Ébola. Washintong [citado 2 junio 2010; actualizado 10 mayo 2010]. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001339.htm>
- Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades. Gobierno USA (2000-2010): Enfermedades y afecciones; [citado 1 junio 2010; actualizado 25 febrero 2010]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/spanish/enfermedades/dengue/viajero.htm>
- Clifford Lane H, Anthony S Fauci (2005): Microbial Bioterrorism. Harrison's Principles of Internal Medicine 16th Edicion. McGraw-Hill Medical Publishing Division. USA, p. 1279 (Ing).
- González Rubio Daniel, Castro Peraza Osvaldo, Rodríguez Delgado Francisco, Portela Ramírez Daniel, Garcés Martínez Madelyn, Martínez Rodríguez Alina, et al. (2001-2002): Descripción de la fiebre hemorrágica del dengue, serotipo 3, Ciudad de La Habana, Rev Cubana Med Trop [revista en la Internet]. 2008 Abr [citado 2010 Jun 02]; 60(1):[aprox 10p.]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0375-07602008000100007&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602008000100007&lng=es).
- Ministerio de Salud de México (2008): Panorama epidemiológico de Fiebre y Fiebre hemorrágica por Dengue [monografía en Internet]. Ciudad México: Secretaría de Salud; [citado 1 Junio 2010]. Disponible en: <http://http://www.cenave.gob.mx/dengue/panorama/PanoramaSemana422008.pdf>
- Ministerio de Salud Mexicano (2008): Lineamientos para la Vigilancia Epidemiológica de Fiebre por Dengue y Fiebre Hemorrágica por Dengue [monografía en Internet]. Ciudad de México: SALUD; [citado 1 Junio 2010]. Disponible en: <http://http://www.dgepi.salud.gob.mx/denguepano/Lineamientos.pdf>
- OMS (2010): Fiebre Amarilla. Ginebra: OPS; [citado 2 junio 2010; actualizado 30 mayo 2010]. Disponible en: <http://www.who.int/csr/disease/yellowfev/en/index.html>
- OMS (2010): Fiebre Hemorrágica de Marburgo. Ginebra: OPS; [citado 2 junio 2010; actualizado 30 mayo 2010]. Disponible en: <http://www.who.int/csr/disease/marburg/es/index.html>
- Peters CJ (2005): Ébola and Marburg viruses. Harrison's Principles of Internal Medicine 16th. Edicion. McGraw-Hill Medical Publishing Division. USA; p. 1174 (Ing).
- Peters CJ (2009): Infecciones causadas por virus transmitidos por artrópodos y roedores. Harrison's Manual Medicina 17th. Edición. McGraw-Hill-Interamericana. España, cap. 112; p. 588 (Esp).
- Peters CJ (2009): Virus de Marburgo y Ébola. Harrison's Manual Medicina 17th. Edición. McGraw-Hill-Interamericana. España, cap. 112, p. 590 (Esp).
- Ramos Celso (2008): Los hantavirus causantes de la fiebre hemorrágica con síndrome renal y del síndrome pulmonar. Salud pública Méx [serial on the Internet]. Aug [cited 2010 June 02]; 50(4):[aprox. 14p.]. Disponible en: [http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0036-36342008000400013&lng=en](http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342008000400013&lng=en). doi: 10.1590/S0036-36342008000400013.
- Ramos C (2008): Los hantavirus causantes de la fiebre hemorrágica con síndrome renal y del sínd. salud pública de México [Revista on-line]; [citado 1 Junio 2010]; 50(4):[aprox 7p.]. Disponible en: <http://http://www.medigraphic.com/pdfs/salpubmex/sal-2008/sal084j.pdf>
- Rodríguez Hernández J, Méndez Bravo A (2008): Manifestaciones neurológicas del dengue hemorrágico en niños en el Hospital Uni. Médicas UIS [Revista on-line]; [citado 1 Junio 2010]; 21(3):[aprox 7p.]. Disponible en: <http://http://www.bvs.cfg.sld.cu/servicios/acotes/forms.php?muestra=f2>
- Salgado DM, Panqueba CP, Castro D, Vega MR, Rodríguez JA (2009): Miocarditis en Niños con Fiebre por. Rev. Salud Pública. [Revista on-line]; [citado 1 Junio 2010]; 11(4):[aprox 10p.]. Disponible en: <http://http://www.scielosp.org/pdf/rsap/v11n4/v11n4a10.pdf>
- University of Maryland (2009): Fiebre del Dengue Hemorrágico. Maryland: Medical Center; [citado 2 junio 2010; actualizado abril 2010]. Disponible en: [http://www.umm.edu/esp\\_ency/article/001373all.htm](http://www.umm.edu/esp_ency/article/001373all.htm)