

Dra. Astrid Arias*
Dr. Enrique Roselli*
Dra. Carmen Gamboa *
Br. Maria Antonieta Tirado*

Resumen

En este trabajo revisamos y analizamos, varias publicaciones hechas con respecto a la Fiebre Hemorrágica Venezolana (FHV) y el Virus de Guanarito, con la finalidad de recopilar datos que nos proporcionaran mayor información acerca de esta entidad, resaltando lo mas relevante de lo siguientes aspectos: epidemiología, patogenia, enfoque clínico, diagnóstico, terapéutica y pronóstico.

Palabras clave

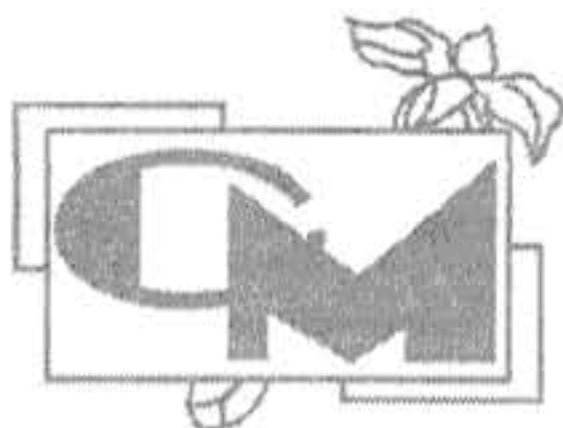
Fiebre hemorrágica. Virus de Guanarito. Arenavirus.

Abstract

In this work were reviewed and analyzed several publications of hemorrhagic fever in Venezuela and Guanarito virus, to obtain more information and knowlegement of this illness. The most important aspects gathered were: epidemiology, phatology, clinical characteristics and diagnosis.

Key words

Hemorrhagic fever. Guanarito virus. Arenavirus.



* *Estudiante de Medicina. Escuela: José Maria Vargas. U.C.V.*

** *Médicos Rurales*

Introducción

Haciendo una revisión de la literatura mundial acerca de las Fiebres Hemorrágicas en el mundo, especialmente en Latinoamérica y más específicamente en Venezuela; conseguimos que los siguientes arenavirus: Lassa, Junin, Machupo, Sapia y el virus de Guanarito; han sido asociados fuertemente con enfermedad hemorrágica en el hombre.^(1,2,6,9,10,12)

El virus de Lassa, es el agente etiológico de la fiebre de Lassa y está altamente distribuido en el oeste de Africa; la infección se ha importado a Europa y a los EEUU a partir de pacientes infectados; se ha aislado de la rata *Mastomys natalensis* y se describió por primera vez en Nigeria en 1969. Y se cree que es una mutante de la coriomeningitis linfocitaria. Su extensión geográfica conocida es en: Nigeria, Liberia, Sierra Leona, República de Guinea, República Centroafricana.^(1,2,9,11,12)

Con respecto a las fiebres hemorrágicas Sudamericanas tenemos la causada por: el virus Junin, agente causal en Argentina; el virus existe en los roedores silvestres (*Calomys musculinus*) y se describe por primera vez en 1958. El virus Machupo la produce en Bolivia y su reservorio es el *Calomys callosus*; describiéndose por primera vez en 1959, afectando principalmente el Nordeste de Bolivia. Los virus Sao Paulo y Guanarito son agentes causales en Brasil y Venezuela, respectivamente.^(1,2,9,10,11)

Con respecto al virus de Guanarito se describió por primera vez en nuestro país en el año 1989 en el Estado Portuguesa, específicamente en el municipio de Guanarito.^(1,2,10) En un primer momento esta patología se confundió con dengue hemorrágico por lo similar en cuanto a las características clínicas; sin embargo, no fue sino cuando posteriormente a través de estudios detalladamente realizados, se pudo confirmar la presencia de una nueva enfermedad viral, designada Fiebre Hemorrágica Venezolana (FHV).⁽¹⁻²⁾

La FHV es una entidad interesante y de reciente descripción en la literatura, además posee una variedad de manifestaciones clínicas que en un primer momento dificultan su diagnóstico en forma precisa, y que, a pesar de la individualización del tratamiento, su pronóstico es reservado.

Estructura molecular

Estudios realizados en la Unidad de Investigación de Arbovirus de Yale y en el Instituto de Investigación Médica del U.S. Army de Enfermedades Infecciosas; indicaron que el Virus de Guanarito es un nuevo miembro del complejo Tacaribe de la familia *Arenaviridae*⁽¹⁾.

El término arenavirus es la denominación propuesta para un grupo de virus de ARN monocatenarios, en donde los viriones son redondos, ovals o pleomórficos, de diámetro entre 60 y 350nm, otros reportan de 110 a 130 nm de diámetro, pero en general con un rango de 50 a 300nm.^(9,10)

Poseen una membrana electrón-densa con proyecciones y aproximadamente de 2 a 10 partículas densas similares a las de inclusión (parecidas a ribosomas) que dan al virión aspecto de haber sido salpicado con arena.^(9,10,12)

Los arenavirus tienen una hebra de genoma RNA de dos segmentos L (large) S (small) con longitud promedio de 7.100 a 3.400 nucleótidos respectivamente. El segmento L del RNA codifica por lo menos dos proteínas, una polimerasa viral y una

proteína ligador de zinc.⁽⁸⁾ Una secuencia nucleótida de la nucleocapside (N), hebra prototipo del gen del virus de Guanarito ha sido ya identificada (INH-95551), siendo obtenida por RNA directo y PCR al fragmentar la secuencia terminal-3 del fragmento RNA pequeño (S).⁽⁸⁾

La gran cantidad de reacción cruzada antigénica observada entre los distintos arenavirus ha hecho difícil la identificación y organización de la familia y para comprender cómo estos virus están relacionados entre sí; dos serogrupos pueden ser claramente identificados por anticuerpos inmunofluorescentes y pruebas de complemento.

El serogrupo Old World o LCM-grupo Lassa y el serogrupo New World o Tacaribe (TAC).^(3,8) El complejo Tacaribe están genéticamente y antigénicamente relacionados e incluye a los virus: Tacaribe, Junin, Machupo, Guanarito, Sabia, Amapari, Tamiani, Pichinde, Parana, Latino y Flexal.⁽¹⁰⁾

Distribución geográfica del Virus de Guanarito

El área endémica de la Fiebre Hemorrágica Venezolana es de 9000 Km² en regiones del sur y suroeste del estado Portuguesa y regiones adyacentes de Barinas en los llanos centrales de Venezuela.^(2,7)

La municipalidad de Guanarito abarca 2481 Km² y ocupa la mayor parte de la región suroeste del estado Portuguesa. El clima es tropical, con una temperatura promedio de 28 grados centígrados y precipitaciones anuales de 1300mm.⁽¹⁾

La población humana de la región endémica de FHV es de 300.000 y de Guanare es de 150.000 y 8000 en el pueblo de Guanarito. En las áreas rurales viven 142.000 y 24.000 habitantes están involucrados en actividades de agricultura y ganadería.^(1,2,7)

Las lluvias regionales tienden a ser estacionales, con precipitaciones acentuadas entre mayo y mediados de noviembre y la estación de sequía entre diciembre y abril. Las principales cosechas son maíz, sorgo, algodón, arroz, girasoles, caña de azúcar, melones y granos.⁽²⁾

Aspectos epidemiológicos

La manera como los humanos adquieren el virus de Guanarito es incierta. Aparentemente el bajo promedio de infección entre contactos familiares; y la ausencia de enfermedad clínica reconocible en el personal hospitalario que ha atendido a más de 100 pacientes con esta enfermedad en Guanare; sugieren que la transmisión de persona a persona no es común.⁽¹⁾ Esto es parecido a lo que se describe para otros virus como el Lassa, Junin y Machupo, en donde la infección por contacto de persona a persona no es común entre familiares pero sí son frecuentes los brotes nosocomiales entre el personal hospitalario que atiende a pacientes afectados.⁽¹⁾

En un primer estudio realizado en el Estado Portuguesa, donde se reportaron 15 casos, el rango de la edad afectada fue entre los 6 años y los 54 años, resultando ambos sexos igualmente afectados. En otro estudio el rango de edad fue de 14-54 años afectando principalmente a hombres agricultores.⁽⁴⁾ Estos hallazgos permitieron interpretar que la infección por el virus de Guanarito ocurre dentro del hogar y en sus alrededores,

a diferencia del virus del Lassa y Machupo que afectan primordialmente a adultos masculinos agricultores, quienes adquieren la infección en campos infectados por roedores.⁽¹⁾

A pesar de que la población en estudio están involucrados en actividades agrícolas, no ha sido posible estimar el riesgo a la infección por el Virus de Guanarito por ocupación. Como la mayoría de los pacientes afectados son agricultores, esto sugiere una diferencia en cuanto a la exposición ocupacional a roedores potencialmente infectados que puede explicar en parte el predominio del género masculino entre el total de casos reportados.⁽²⁾

La fiebre hemorrágica en Argentina es endémica y muy estacional, ocurriendo principalmente de Febrero a Agosto. Afecta a los campesinos, sobre todo en la época de recolección de maíz y trigo; el hombre adquiere la infección por contacto con objetos o productos alimenticios contaminados con orina de los roedores infectados; también se ha descrito que hay transmisión con el polvillo ambiental contaminado. La Boliviana se transmite de igual manera por la orina del roedor.^(9,10,12,13)

La Fiebre de Lassa: la transmisión al ser humano no se produce probablemente por la ingesta de alimentos contaminados por la orina de dichos roedores. La transmisión de hombre a hombre es corriente en ésta, y puede ocurrir por contacto con la orina, sangre, las heces y los vómitos de los pacientes afectados, y por vía aérea a través de gotitas de saliva.⁽¹²⁾

En la FHV se han descrito períodos cíclicos de actividad: después del primer reconocimiento en septiembre de 1989, hubo casi actividad continua hasta agosto de 1992; luego, entre septiembre de 1992 y agosto de 1996 hubo poca actividad de la enfermedad. Iniciándose el mes de septiembre de 1996 la incidencia de FHV aumentó y hasta mayo de 1997 continuaban ocurriendo casos. En un estudio realizado, los casos de FHV fueron reportados mensualmente; pero sin ningún período estacional definido describiéndose que más de la mitad de los casos, ocurrían en los meses de Noviembre, Diciembre y Enero.⁽²⁾

En cuanto al reservorio, dos especies de roedores (*Sigmodon alstoni* y *Zygodontomys brevicauda*); han sido incriminados como reservorios del Virus de Guanarito; siendo estos abundantes en el pasto alto en las orillas de las carreteras, a las orillas de campos cultivados y las sabanas de la región.^(2,4,13)

Ambos *S. alstoni* y *Z. brevicauda* están ampliamente distribuidos en el territorio venezolano, y se hizo un estudio en Febrero de 1992 en el Estado Portuguesa, donde de un total de 234 roedores (9 especies diferentes), se recolectaron, y se cultivó el bazo, aislando 31 virus de Guanarito de 2 especies: 19 de *Sigmodon alstoni* y 12 de *Zygodontomys brevicauda*, deduciéndose así que el principal reservorio natural del virus de Guanarito era el *S. Alstoni*.⁽⁷⁾ Sin embargo, en otro estudio realizado durante el período endémico de FHV no se pudo atrapar a estos dos roedores involucrados, tanto dentro de las casas como en las haciendas. Por lo tanto, se presume que la infección humana ocurre en los exteriores; además de que las personas en contacto frecuente con hábitats infectadas de roedores están a mayor riesgo de contraer la enfermedad.⁽²⁾

Además, en estudios realizados en otros países sobre la manera de transmisión de otros Arenavirus como el Lassa, Machupo y Junín sugiere que la infección en el humano sucede a través del contacto con excremento de roedores silvestres

centro médico

Dra. Astrid Arias • Dr. Enrique Roselli • Dra. Carmen Gamboa • Br. Maria Antonieta Tirado

que estaban presuntamente afectados por FHV; estas muestras fueron llevadas al Laboratorio del Instituto Nacional de Higiene en Caracas y al Centro de Prevención y Control de Enfermedades en Atlanta para ser procesados.⁽²⁾

Diagnóstico diferencial

En los reportes revisados las impresiones clínicas iniciales confundieron el diagnóstico de la Fiebre Hemorrágica Venezolana.⁽²⁾ Los diagnósticos hechos fueron:

- I. Síndrome Viral.
- II. Síndrome Febril.
- III. Dengue clásico.
- IV. Dengue hemorrágico.
- V. Síndrome viral hemorrágico.
- VI. Neumonía lobar.
- VII. Síndrome convulsivo.
- VIII. Tonsilitis- faringitis.
- IX. Bronconeumonía.
- X. Hemorragia gastrointestinal.
- XI. Sepsis.

Tratamiento

- El número de individuos que fallecen sin tratamiento por FHV es considerable.
- El tratamiento en la FHV es sintomático y varía considerablemente dependiendo del estado clínico del paciente.
- En los estudios revisados no fue administrado tratamiento específico antiviral en pacientes con FHV.⁽²⁾ Sin embargo, en la Fiebre de Lassa, a pesar de que tampoco hay tratamiento específico, en un estudio prospectivo se demostró la eficacia de la ribavirina intravenosa y oral como tratamiento precoz, especialmente en formas graves e incluso como profilaxis postexposición.⁽¹²⁾
- El tratamiento consiste en medidas de sostén, incluso diálisis peritoneal o hemodiálisis para corregir tanto la hiperazotemia como el edema pulmonar;⁽⁹⁾ administrándose: sangre, plasma fresco, concentrado plaquetario, fibrinógeno, vitamina K, fluidos intravenosos, electrolitos; empleo de antibióticos y oxígeno.⁽¹⁾

Pronóstico

- En un estudio de los 15 casos confirmados con FHV 9 murieron a pesar de las medidas de soporte.⁽¹⁾
- En otro estudio el porcentaje de mortalidad de los 165 casos con FHV fué de 33.3%, a pesar de la hospitalización y los cuidados de soporte.^(2,4,13)
- Esto nos permite concluir que el pronóstico en la FHV es reservado, a pesar de todos los intentos realizados clínicamente para tratar de identificar en forma rápida este agente viral.
- La mortalidad en Argentina viene a ser de un 3 a 15%, otros autores describen de un 10% a 20%, y en la Boliviana, de un 5 a 30%.^(9,12)
- En otros virus como el Lassa, se ha visto que casi la mitad de los casos es fatal.⁽⁶⁾

- Se ha observado que en los pacientes con manifestaciones clínicas del sistema nervioso central el pronóstico es peor.

Profilaxis

- Las infecciones por arenavirus posiblemente se prevengan interrumpiendo la transmisión de roedores a humanos.⁽¹⁰⁾
- En Bolivia, las medidas de control sobre los roedores en las viviendas ha sido exitosa, en Argentina la amplia dispersión de los huéspedes infectados ha hecho inútil el intento de controlar a los roedores.⁽⁹⁾
- Es importante el aislamiento respiratorio e intestinal en el Virus del Lassa, para evitar la propagación intrahospitalaria.⁽⁹⁾ El paciente debe ser sometido a aislamiento estricto y todas sus muestras manipuladas con sumo cuidado. El aislamiento debe durar como mínimo 3 semanas, y los contactos conocidos deben ser sometidos a observación durante el mismo periodo.⁽¹²⁾
- Para ninguna de las formas de fiebre hemorrágica, ya sea venezolana o no, no existe ninguna vacuna eficaz.

Referencias bibliográficas

1. Salas R, de Manzione N, Tesh RB, Rico Hesse R, Shope RE and col. Venezuelan hemorrhagic fever. Lancet. 338(8774):1033-6.1991.
2. De Manzione N, Salas RA, Paredes H, Godoy O, Rojas L and col. Venezuelan hemorrhagic fever: clinical and epidemiological studies of 165 cases. Clin Infect Dis.26(2):308-313.1998.
3. Tesh RB, Jahrling PB, Salas R, Shope RE. Description of Guanarito virus (Arenaviridae: Arenavirus), the etiologic agent of Venezuelan haemorrhagic fever. Am J Trop Med Hyg. 50(4):452-9.1994.
4. Salas RA, de Manzione N, Tesh R. Venezuelan hemorrhagic fever: eight years of observation. Acta científica Venezolana.49(1):46-51.1998.
5. Hall WC, Geisbert TW, Huggins JW, Jahrling PB. Experimental infection of guinea pigs with Venezuelan Hemorrhagic fever virus (Guanarito): a model of human disease. Am J Trop Med Hyg.55(1):81-8.1996.
6. Vainrub B, Salas R. Latin American hemorrhagic fever. Infect Dis Clin North Am.8(1):47-59.1994.
7. Tesh RB, Wilson ML, Salas R, de Manzione NM, Tovar D and col. Field studies on the epidemiology of Venezuelan hemorrhagic fever: implication of the cotton rat Sigmodon alstoni as the probable rodent reservoir. Am J Trop Med Hyg.49(2):227-35.1993.
8. Jean-Paul Gonzalez, Anthony Sanchez and Rebeca Rico-Hesse. Molecular phylogeny of Guanarito virus, an emergin Arenavirus affecting humans. Am J Trop Med Hyg.53(1):1-6.1995.
9. Jean D. Wilson, Eugene Braunwald, Kurt J. Isselbacher, Robert G. Petersdorf et al. Infecciones por Arenavirus. Harrinson Principios de Medicina Interna. 12ª Edición. México.Editorial Interamericana McGraw Hill.865-867.
10. Mandell, Gerald; MD, Jhon Bennett MD.Lymphocytic Choriomeningitis Virus, Lassa Virus, and Other

centro médico

Infección por arenavirus en Venezuela

Arenaviruses. Principal and practice the infectious diseases. Fourth Edition. New York. Editorial Churchill Livingstone Inc, 1995.

11. Emanuel Rubin, John L. Faber. Enfermedades infecciosas y parasitarias. Patología Rubin/Farber. Editorial Médica Panamericana. Argentina: 298-301. 1990
12. José Aguado García, Josep Lluís Aguilar Bascompte, Ciriaco Aguirre Errasti, Alvar Agustí García Navarro et al. Infecciones por Arenavirus. Farreras Rozman Medicina Interna. Decimotercera edición. España. Editorial Harcourt Brace: 2512-2513. 1995.
13. Chastel C. Present status of zoonotic hemorrhagic fever of South America. Bull Soc Pathol Exot: 86(5 Pt 2):455-9. 1993.

