

**ZOONOSIS Y ENFERMEDADES
TRANSMISIBLES COMUNES AL HOMBRE
Y A LOS ANIMALES**

Tercera edición

Volumen II

Clamidiosis, rickettsiosis y virosis

Publicación Científica y Técnica No. 580

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD
Oficina Sanitaria Panamericana, Oficina Regional de la
ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD
525 Twenty-third Street, NW
Washington, DC 20037, EUA

2003

Se publica también en inglés con el título: *Zoonoses and Communicable Diseases Common to Man and Animals: Chlamydioses, Rickettsioses and Viroses*
ISBN 92 75 11991 0 (Obra completa, 3 volúmenes)
ISBN 92 75 11992 9 (Volumen II)

Biblioteca Sede OPS - Catalogación en la fuente

Organización Panamericana de la Salud

Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y a los animales:
clamidiosis, rickettsiosis y virosis

3.^a ed. Washington, D.C.: OPS, © 2003

3 vol. (Publicación Científica y Técnica No. 580)

ISBN 92 75 31991 X – Obra completa, 3 volúmenes

ISBN 92 75 31992 8 – Vol. 2

I. Título II. (Serie)

1. ZOONOSIS

2. VIROSIS

3. RICKETTSIOSIS

4. CONTROL DE ENFERMEDADES TRANSMISIBLES

5. CONTAMINACIÓN DE ALIMENTOS

6. VETERINARIA EN SALUD PÚBLICA

NLM WC950.O68z 2003 v.2 Es

La Organización Panamericana de la Salud dará consideración muy favorable a las solicitudes de autorización para reproducir o traducir, íntegramente o en parte, alguna de sus publicaciones. Las solicitudes y las peticiones de información deberán dirigirse al Área de Publicaciones, Organización Panamericana de la Salud, Washington, D.C., Estados Unidos de América, que tendrá sumo gusto en proporcionar la información más reciente sobre cambios introducidos en la obra, planes de reedición, y reimpressiones y traducciones ya disponibles.

©Organización Panamericana de la Salud, 2003

Las publicaciones de la Organización Panamericana de la Salud están acogidas a la protección prevista por las disposiciones sobre reproducción de originales del Protocolo 2 de la Convención Universal sobre Derecho de Autor. Reservados todos los derechos.

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la Secretaría de la Organización Panamericana de la Salud, juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de ciertos productos no implica que la Organización Panamericana de la Salud los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las denominaciones de productos patentados llevan en las publicaciones de la OPS letra inicial mayúscula.

CONTENIDO

Prólogo	ix
Prefacio a la primera edición	xi
Prefacio a la segunda edición	xiii
Introducción	xvii

PARTE I: CLAMIDIOSIS Y RICKETTSIOSIS

Clamidiosis zoonótica	3
Rickettsiaceae	12
Fiebre botonosa	12
Fiebre maculosa de las montañas rocosas	16
Fiebre Q	23
Infecciones por <i>Bartonella Henselae</i>	34
Ixodo-Rickettsiosis asiática	38
Rickettsiosis vesiculosa	40
Tifus de las malezas	43
Tifus de Queensland transmitido por garrapatas	48
Tifus transmitido por pulgas	50
Tifus zoonótico por <i>Rickettsia prowazekii</i>	54

PARTE II: VIROSIS

Coriomeningitis linfocítica	59
Dengue	66
Ectima contagioso	71
Encefalitis de California	74
Encefalitis equina del este	80
Encefalitis equina del oeste	87
Encefalitis equina venezolana	94
Encefalitis japonesa	106
Encefalitis de Powassan	114
Encefalitis primaveraestival rusa y centroeuropea	117
Encefalitis de Rocío	122
Encefalitis de San Luis	124
Encefalitis del Valle de Murray	132
Encefalomiелitis ovina	135
Encefalomiocarditis	140
Encefalopatías espongiiformes de los animales y del hombre	144
Enfermedad de Ebola	159
Enfermedad de Marburg	164
Enfermedad de Newcastle	168
Enfermedad de la selva de Kyasanur	176
Enfermedad vesicular del cerdo	180
Enfermedad de Wesselsbron	184
Enfermedades causadas por virus Hanta	187
Estomatitis papular bovina	199

Estomatitis vesicular	201
Fiebre aftosa	210
Fiebre amarilla	223
Fiebre de Colorado transmitida por garrapatas	234
Fiebre por el grupo C de Bunyavirus	237
Fiebre Chikungunya	240
Fiebre hemorrágica argentina	244
Fiebre hemorrágica brasileña	251
Fiebre hemorrágica de Crimea-Congo	253
Fiebre hemorrágica de Machupo	258
Fiebre hemorrágica de Omsk	263
Fiebre hemorrágica venezolana	265
Fiebre de Ilheus	267
Fiebre de Lassa	269
Fiebre de Mayaro	275
Fiebre del Nilo occidental	278
Fiebre de Oropouche	283
Fiebre de Orungo	287
Fiebre de Sindbis	288
Fiebre del Valle del Rift	290
Gastroenteritis por rotavirus	299
Hepatitis víricas del hombre y de los primates no humanos	310
Herpes simple (tipo 1)	316
<i>Herpesvirus simiae</i>	319
Infección por vacuna antivariólica	325
Influenza	329
Poliartritis epidémica	346
Rabia	351
Sarampión	383
Seudoviruela bovina	388
Viruela bovina (<i>cowpox</i>)	391
Viruelas de los monos	396
ÍNDICE	405

LISTA DE CUADROS Y FIGURAS

Cuadros

1. Virus Hanta, familia Bunyaviridae, relacionados con enfermedad humana	189
2. Casos notificados de síndrome pulmonar por virus Hanta (SPVH) en América del Sur, 1993–2001	192
3. Características clínicas distintivas de la fiebre hemorrágica con síndrome renal (FHSR) y el síndrome pulmonar por virus Hanta (SPVH)	193
4. Clasificación del grupo C de Bunyavirus	238
5. Número promedio anual de casos notificados de rabia humana en las Américas, por subregión y país, 1980–2000	356

6. Número promedio anual de casos notificados de rabia canina en América Latina, por subregión y país, 1990–2000	357
7. Número de casos de rabia bovina en América Central y América del Sur, 1990, 1991 y 1999	359
8. Tratamiento general y específico de la rabia	375

Figuras

1. Clamidiosis aviar (psittacosis, ornitosis). Ciclo de transmisión	7
2. Fiebre maculosa de las Montañas Rocosas. Ciclo de transmisión en los Estados Unidos de América	19
3. Fiebre maculosa de las Montañas Rocosas. Ciclo de transmisión en América Latina	19
4. Fiebre Q. Ciclo silvestre de transmisión	28
5. Fiebre Q. Ciclo doméstico de transmisión	29
6. Rickettsiosis vesiculosa (<i>Rickettsia akari</i>). Ciclo de transmisión	41
7. Tifus de las malezas (<i>Rickettsia tsutsugamushi</i>). Ciclo silvestre de transmisión	45
8. Tifus transmitido por pulgas (<i>Rickettsia typhi</i>). Ciclo de transmisión	52
9. Coriomeningitis linfocítica. Ciclo de transmisión	63
10. Ectima contagioso. Ciclo de transmisión	72
11. Encefalitis de California (virus La Crosse). Ciclo de transmisión	76
12. Encefalitis equina del este. Ciclo de transmisión del virus en los Estados Unidos de América	84
13. Encefalitis equina del oeste. Ciclo de transmisión del virus	90
14. Encefalitis equina venezolana. Ciclo epizootémico	98
15. Encefalitis equina venezolana. Ciclo silvestre enzoótico	99
16. Encefalitis japonesa. Ciclo de transmisión	109
17. Encefalitis de Powassan. Ciclo de transmisión	115
18. Encefalitis primaveraestival rusa y centroeuropea. Ciclo de transmisión	119
19. Encefalitis de San Luis. Probable ciclo del virus	127
20. Encefalomielitis ovina. Ciclo de transmisión	137
21. Enfermedad de Newcastle. Ciclo de transmisión	172
22. Fiebre amarilla selvática en las Américas. Ciclo de transmisión	229
23. Fiebre de Colorado transmitida por garrapatas. Ciclo del virus	235
24. Fiebre por el grupo C de Bunyavirus. Ciclo de transmisión	239
25. Fiebre hemorrágica argentina. Probable ciclo del virus Junín	247
26. Fiebre hemorrágica de Machupo. Ciclo de transmisión	261
27. Fiebre del Nilo occidental. Ciclo de transmisión	280
28. Fiebre de Oropouche. Posible circulación del virus	285
29. Hepatitis A transmitida por primates no humanos. Probable ciclo de transmisión	313
30. <i>Herpesvirus simiae</i> . Ciclo de transmisión	322
31. Rabia urbana. Ciclo de transmisión	365
32. Sarampión. Ciclo de transmisión	386
33. Seudoviruela bovina. Ciclo de transmisión	389

PRÓLOGO

En años recientes, las zoonosis y las enfermedades transmisibles comunes al hombre y a los animales han sido objeto de mayor atención en todo el mundo. Las afecciones propias de los seres humanos que tienen su origen en animales infectados, como el SIDA o la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, han puesto de relieve la necesidad de una mejor comprensión de la epidemiología, los mecanismos de transmisión al hombre, el diagnóstico, la prevención y el control de las zoonosis. Los cambios sociales y demográficos también han intensificado la importancia de adquirir y difundir el conocimiento sobre las zoonosis. Por ejemplo, a medida que las personas irrumpen en ecosistemas con los cuales tenían poco contacto y cuya fauna quizá no sea bien conocida, aumenta su exposición a los animales y a las infecciones que estos transmiten. Asimismo, existen conocimientos nuevos en el área de la ecología urbana. Por su parte, la facilidad y la velocidad de los viajes modernos también contribuyen a la propagación de enfermedades antes limitadas a zonas geográficas específicas, como ocurrió recientemente con el síndrome respiratorio agudo grave (SARS, por su sigla en inglés). La migración animal y el comercio plantean una amenaza similar, según lo demostraron en los Estados Unidos los brotes de la fiebre del Nilo occidental y, recientemente, de la viruela de los monos, dos enfermedades antes desconocidas en el continente americano. Cada uno de estos ejemplos destaca la necesidad de profundizar el conocimiento y mejorar tanto la vigilancia de las zoonosis como la respuesta a su presentación.

Los efectos negativos de las zoonosis son muchos y variados. Las altas tasas de incidencia siguen causando gran morbilidad y mortalidad, tanto en los seres humanos como en los animales. Su repercusión económica se observa en la productividad laboral perdida por enfermedad; la disminución del número de viajes y la merma del turismo en las zonas afectadas; la reducción de la riqueza pecuaria y de la producción de alimentos; la muerte y eliminación de los animales afectados, y las restricciones impuestas al comercio internacional. Las zoonosis pueden causar grandes perjuicios a la economía de un país, provocando un impacto negativo en la salud de la población.

Con el propósito de contribuir a la solución de esos problemas, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) —organismo internacional de salud pública dedicado desde hace más de 100 años a mejorar la salud y las condiciones de vida de los pueblos de las Américas— cuenta con la Unidad de Salud Pública Veterinaria. El objetivo general de la Unidad es colaborar con los Gobiernos Miembros en el desarrollo, ejecución y evaluación de las políticas y programas que conducen a la protección e inocuidad de los alimentos, y a la prevención, control o erradicación de las zoonosis, entre ellas la fiebre aftosa.

Para ello, la Unidad de Salud Pública Veterinaria de la OPS cuenta con dos centros regionales especializados: el Centro Panamericano de Fiebre Aftosa (PANAFTOSA), creado en 1951 en Rio de Janeiro, Brasil, y el Instituto Panamericano de Protección de Alimentos y Zoonosis (INPPAZ), establecido el 15

de noviembre de 1991 en Buenos Aires, Argentina. El precursor de este último fue el Centro Panamericano de Zoonosis (CEPANZO), que se creó mediante un acuerdo con el Gobierno de la Argentina para ayudar a los países a combatir las zoonosis y funcionó de 1956 a 1990.

Desde sus orígenes en 1902, la OPS ha participado en diversas actividades de cooperación técnica con los países de las Américas, entre ellas las relacionadas con la vigilancia, la prevención y el control de las zoonosis y las enfermedades transmisibles comunes al hombre y a los animales, que causan una extensa morbilidad, discapacidad y mortalidad en las poblaciones humanas vulnerables. También ha colaborado en el fortalecimiento de la medicina preventiva y la salud pública mediante la promoción de la educación en salud veterinaria en los centros de enseñanza, investigación y servicio; ejemplo de esta labor es la preparación de varias publicaciones, entre las cuales destacan las dos ediciones previas de este libro, *Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y a los animales*, publicadas tanto en inglés como en español.

Como sucede en otros campos, desde que la última edición fue publicada en 1986, el conocimiento científico de estas enfermedades ha progresado; al mismo tiempo, en los últimos años los países de las Américas han modificado sus estrategias de producción agropecuaria, lo que trae consigo variaciones en la transmisión de infecciones zoonóticas y su distribución. En este sentido, resulta pertinente la publicación de esta tercera edición, que ahora presentamos en tres volúmenes: el primero contiene las bacteriosis y micosis; el segundo, las clamidiosis, rickettsiosis y virosis, y el tercero, las parasitosis.

Creemos que esta nueva edición continuará siendo útil para profesores y alumnos de las escuelas de salud pública, medicina, medicina veterinaria y desarrollo rural; trabajadores de organismos de salud pública y de salud animal; médicos veterinarios, investigadores, y todos aquellos interesados en el tema. Esperamos, también, que esta obra ayude a la elaboración de políticas y programas nacionales para el control o la erradicación de las zoonosis, así como a la evaluación de riesgos y el diseño de sistemas de vigilancia epidemiológica para la prevención y el control oportuno de las zoonosis emergentes y reemergentes. En suma, confiamos en que este libro contribuya a la aplicación de los conocimientos y recursos de las ciencias veterinarias para la protección y el mejoramiento de la salud humana.

MIRTA ROSES PERIAGO
DIRECTORA

PREFACIO A LA PRIMERA EDICIÓN

En este libro se han reunido dos grupos de enfermedades transmisibles, las zoonosis propiamente dichas, o sea las que se transmiten de los animales vertebrados al hombre, y las que son comunes al hombre y a los animales. En el primer grupo, los animales desempeñan una función esencial en el mantenimiento de la infección en la naturaleza y el hombre es solo un huésped accidental. En el segundo grupo, tanto los animales como el hombre generalmente contraen la infección de las mismas fuentes, tales como el suelo, el agua, animales invertebrados y plantas; los animales, como regla, no juegan un papel esencial en el ciclo vital del agente etiológico, pero pueden contribuir, en grado variable, a la distribución y transmisión de las infecciones.

No se ha tratado de agotar la lista de las infecciones y enfermedades comprendidas en esos dos grupos. Los autores han seleccionado las 148 enfermedades que componen el volumen considerando el interés que las mismas tienen, por diferentes razones, en el campo de la salud pública. El número de las zoonosis aumenta a medida que se incrementan los conocimientos que aportan las diferentes disciplinas medicobiológicas. Nuevas enfermedades zoonóticas surgen continuamente, con la incorporación a la actividad humana de nuevos territorios que contienen focos naturales de infección o con el mejoramiento de las infraestructuras de salud y de los métodos de diagnóstico que facilitan el reconocimiento de entidades mórbidas que existían en el biotipo del hombre pero que se confundían con otras más comunes. Varias de las enfermedades que se describen en este libro no se conocían hasta fecha reciente. Es suficiente mencionar al respecto la fiebre hemorrágica argentina y boliviana, la angiostrongiliasis, las enteritis víricas de la primera edad, la fiebre de Lassa, la enfermedad de Marburgo y la babesiasis.

El propósito principal que ha guiado a los autores ha sido ofrecer a las profesiones médicas una fuente de información actualizada en español sobre las zoonosis y las enfermedades transmisibles comunes al hombre y a los animales. Han tratado de reunir en un solo volumen y en forma global, quizás por primera vez, tanto el aspecto médico como el veterinario que por lo general se tratan separadamente en diferentes textos. De tal manera, el médico, el médico veterinario, el epidemiólogo y el biólogo pueden tener una visión completa de las zoonosis.

Este libro, como la mayoría de las obras científicas, es fruto de muchos libros, textos, monografías y trabajos dispersos en múltiples revistas; se consultaron muchas obras de medicina, medicina veterinaria, virología, bacteriología, micología y parasitología, así como un gran número de revistas de diferentes disciplinas medicobiológicas, para poder ofrecer al profesional interesado en las zoonosis un cuerpo de conocimientos integrado, actualizado y, a la vez sucinto, sobre cada una de las enfermedades.

Los autores se hacen responsables de los criterios, interpretaciones y enfoques que se han dado en la presentación de los hechos, como también de los errores y omisiones que se hayan cometido. Se espera, sin embargo, que estos últimos podrán ser subsanados en una futura edición con la colaboración de los lectores.

Se ha tratado, en lo posible, de exponer los temas con especial énfasis en el Continente americano y especialmente en América Latina. Se ha hecho un esfuerzo, no siempre logrado, de recoger la información disponible sobre estas enfermedades en esa región. Los datos sobre la frecuencia de muchas zoonosis son muy fragmentarios y a menudo poco fidedignos. Es de esperar que con el establecimiento de programas de control en los países, mejoren la vigilancia epidemiológica y la notificación de las enfermedades.

Se ha otorgado mayor espacio a las zoonosis de más impacto en la salud pública y en la economía de los países de las Américas, sin excluir las de menor importancia en el Continente y las exóticas, que han sido tratadas más someramente.

El desplazamiento de personas y animales a grandes distancias conlleva el riesgo de introducir enfermedades exóticas, que pueden o no establecerse en el Continente americano de acuerdo con los determinantes ecológicos del agente etiológico. Hoy día, el administrador de salud pública, de salud animal, el médico y el médico veterinario deben estar familiarizados con la geomedicina, con la distribución y redistribución de los diferentes agentes infecciosos y con las manifestaciones patológicas que ocasionan, para poder prevenir la introducción de enfermedades exóticas a sus respectivos países y para poder diagnosticarlas cuando se introducen.

Los autores expresan su más cálido agradecimiento a los profesionales que han revisado diferentes temas de este libro y ofrecido sus sugerencias para mejorar el texto, en especial al Dr. Amar S. Thakur, Jefe de la Unidad de Parasitología del Centro Panamericano de Zoonosis por la revisión de las partes V y VI, referentes a las protozoosis y metazoosis. Nuestro más sincero agradecimiento a la Srta. Rita M. Shelton, Editora de la Oficina de Publicaciones de la Organización Panamericana de la Salud, por su valiosa colaboración en la revisión editorial y composición de este libro. Asimismo es un grato deber manifestar nuestro aprecio por la cooperación que nos brindaran la Srta. Suzy Albertelli, Bibliotecaria Jefe del Centro Panamericano de Zoonosis, en la búsqueda bibliográfica y en la edición preliminar y la Sra. Elsa Cristina López Iñigo en la labor dactilográfica.

PEDRO N. ACHA Y BORIS SZYFRES

PREFACIO A LA SEGUNDA EDICIÓN

La buena acogida que tuvo este libro, tanto en su versión española, como inglesa y francesa, nos ha motivado para proceder a su puesta al día, de tal modo que aún sirva al propósito para el que ha sido creado: proporcionar una fuente actualizada de información a las profesiones médicas y conexas. Indudablemente, el libro ha llenado un vacío, a juzgar por su amplio uso en las escuelas de salud pública, medicina, medicina veterinaria, organismos de salud pública y de salud animal.

Esta edición se ha ampliado en forma considerable. En los nueve años transcurridos desde la primera edición se han producido con ritmo acelerado grandes progresos científicos en los conocimientos sobre las zoonosis y han emergido nuevas enfermedades de carácter zoonótico. La mayor parte de los temas fueron prácticamente reescritos y se han adicionado 26 nuevas enfermedades a las 148 incluidas en la primera edición. Algunas de las nuevas enfermedades descritas son zoonosis emergentes, otras son entidades patológicas que se conocen desde hace mucho tiempo, pero hasta el presente el nexo epidemiológico entre el hombre y otros animales era poco claro.

La utilización del libro fuera del Continente americano nos ha obligado también a abandonar el énfasis especial sobre las Américas, para dar un alcance y una visión geomédica más amplios. Además, las guerras y los conflictos de toda índole han originado movimientos poblacionales de un país a otro y de un continente a otro. Un paciente de una enfermedad que solo era conocida en Asia puede encontrarse actualmente en Amsterdam, Londres o Nueva York. El médico debe conocer estas enfermedades para poder diagnosticarlas y curarlas. Enfermedades “exóticas” de los animales han ingresado de África a Europa, el Caribe y América del Sur, ocasionando grandes daños. El médico veterinario tiene que aprender a conocerlas para prevenirlas o para erradicarlas, antes de que se arraiguen. Debe tenerse en cuenta que parásitos, virus, bacterias u otros agentes de enfermedades zoonóticas pueden tomar carta de ciudadanía en cualquier territorio donde encuentren las condiciones ecológicas apropiadas. La ignorancia, los intereses económicos o personales, las costumbres o las necesidades del hombre también favorecen la difusión de estas enfermedades.

En las investigaciones de los últimos años se ha demostrado que algunas enfermedades antes consideradas como exclusivamente humanas tienen su contraparte en animales silvestres, que en ciertas circunstancias sirven de fuente de infección para el hombre, pero pueden también desempeñar un papel positivo, oficiando de modelos para la investigación. Tal es el caso de la lepra natural en armadillos de nueve bandas o en primates no humanos de África. No menos interesante es el hallazgo de *Rickettsia prowazekii* en ardillas voladoras orientales de los Estados Unidos de América y en sus ectoparásitos y la transmisión de la infección al hombre, en un país donde no se conocía el tifus epidémico desde 1922. También se discute en el libro un posible ciclo selvático de dengue. ¿La enfermedad Creutzfeldt-Jakob es una zoonosis? Nadie lo puede afirmar con cer-

teza, si bien algunos investigadores le atribuyen este origen. Sin embargo, resulta de especial interés la sorprendente similitud de esta enfermedad y del kuru con las encefalopatías espongiiformes subagudas de los animales, en especial scrapie, la primera enfermedad conocida y la mejor estudiada de este grupo. Es con el espíritu abierto a todas las posibilidades y con el fin de llevar la experiencia de un campo médico al otro que se ha incluido el tema de virus lentos y encefalopatías del hombre y de los animales. Otro tema que aún apasiona a los investigadores es el misterio de los cambios radicales en la composición antigénica del virus tipo A de influenza, causa de explosivas pandemias que al recorrer el mundo han originado millones de enfermos. Cada vez son más convincentes las evidencias de que estos cambios resultan de una recombinación con virus de origen animal (véase Influenza). Por otra parte, no sería extraño que esto sucediera ya que la interacción entre el hombre y otros animales es permanente. Por lo general, las zoonosis se transmiten de los animales al hombre, pero también ocurre lo inverso, como se señala en los capítulos correspondientes a hepatitis, herpes simple o sarampión. Las víctimas en estos casos son primates no humanos, pero estos a su vez pueden retransmitir en ciertas circunstancias la infección al hombre.

Entre las zoonosis emergentes citaremos aquí la enfermedad de Lyme, que fue definida como una entidad clínica en 1977 y cuyo agente resultó ser una espiroqueta aislada en 1982 y para la cual se propuso recientemente el nombre *Borrelia burgdorferi*. De las zoonosis víricas emergentes cabe mencionar en América Latina la encefalitis de Rocio y la fiebre de Oropouche; esta última había originado múltiples epidemias con miles de enfermos en el nordeste del Brasil. En África, entre las nuevas enfermedades víricas, se destaca la enfermedad de Ebola y la conquista de nuevos territorios por el virus de la fiebre del Valle del Rift, que ha causado decenas de miles de casos humanos y grandes estragos en la economía ganadera de Egipto y ha despertado la alarma en todo el mundo. Asimismo, entre los múltiples agentes de enfermedades diarreicas del hombre y de otros animales está emergiendo el protozooario *Cryptosporidium*, con distribución probablemente mundial.

El espacio dedicado a cada zoonosis está en proporción a su importancia. Algunas de las enfermedades que merecen monografías especiales recibieron un tratamiento más detallado, pero sin el intento de agotar el tema.

Queremos reconocer aquí los múltiples apoyos que hemos recibido para actualizar el libro, tanto de la Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS), de la Fundación Panamericana para la Educación y la Salud (PAHEF), como del Centro Panamericano de Zoonosis con sede en Buenos Aires, Argentina. Destacamos especialmente y agradecemos la colaboración recibida de los doctores Joe R. Held, Isabel N. de Kantor, Ana María O. de Díaz, Amar S. Thakur y la Lic. Suzy M. Albertelli, todos ellos del Centro Panamericano de Zoonosis, de los doctores James H. Rust, Rafael Cedillos y Judith K. de Navarro de la OPS/OMS en Washington, D.C., del Dr. Nilton Arnt, médico epidemiólogo, y de la Sra. Susana C. I. de Brazuna, de la OPS/OMS en Argentina. Nuestro sin-

ceros agradecimiento a la señora Elsa C. L. de López por su desinteresada y para nosotros invaluable labor de secretaría.

Al Dr. F. L. Bryan le agradecemos su generoso consentimiento en permitirnos adaptar su monografía "Diseases Transmitted by Foods", para un Anexo de este libro.

Un reconocimiento especial nos merecen el Sr. Carlos Larrañaga, Jefe de la Unidad de Audiovisuales del Centro Panamericano de Zoonosis, a quien se debe la labor artística del libro, y el Sr. Carlos Sebilla, por la excelente labor editorial de esta publicación.

PEDRO N. ACHA Y BORIS SZYFRES

INTRODUCCIÓN

Esta nueva edición de *Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y a los animales* está dividida en tres volúmenes: I. Bacteriosis y micosis; II. Clamidiosis, rickettsiosis y virosis; III. Parasitosis. Cada una de las cinco partes corresponde a la ubicación de los agentes etiológicos en la clasificación biológica; sin embargo, con fines prácticos se agruparon en una sola división a las clamidias y las rickettsias.

En cada una de las partes, el lector encontrará las enfermedades dispuestas en orden alfabético para facilitar su búsqueda. También puede recurrirse al índice alfabético, donde figuran la sinonimia y los nombres de los agentes etiológicos.

En la presente edición, bajo el título de las enfermedades se indican los números y las denominaciones según la Clasificación Internacional de Enfermedades de la Organización Mundial de la Salud (*Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud*, Décima Revisión. Washington, D.C.: OPS, 1995, Publicación Científica No. 554). Al respecto, conviene indicar que algunas zoonosis no están incluidas en dicha Clasificación y resultan difíciles de encasillar dentro del esquema actual.

Por otra parte, en cada tema (enfermedad o infección) se tratan, en lo posible, elementos tales como sinonimia, etiología, distribución geográfica, presentación en el hombre y en los animales, la enfermedad en el hombre y en los animales, fuente de infección y modo de transmisión, papel de los animales en la epidemiología, diagnóstico y control. El tratamiento de los pacientes (hombre u otra especie) está fuera de los objetivos de este libro; no obstante, en muchas enfermedades se indican los medicamentos de elección, sobre todo, pero no exclusivamente, cuando son aplicables a la profilaxis. Se presta atención especial a los aspectos epidemiológicos y ecológicos, para que el lector pueda formarse una idea de los factores condicionantes de la infección o de la enfermedad. En algunos temas se incluyen figuras sobre el modo de transmisión del agente etiológico; los esquemas son sencillos, pero se espera que orienten al lector sobre los animales que mantienen el ciclo de infección en la naturaleza y sobre el principal mecanismo de transmisión del agente. Asimismo, se incluyen algunos gráficos y cuadros que apoyan la información sobre la distribución geográfica o la prevalencia de ciertas zoonosis.

Los datos sobre la presentación de la infección en el hombre y en los animales, junto con los de la distribución geográfica, pueden ser útiles para formar un juicio sobre la importancia relativa de cada una de las enfermedades en la salud y la economía pecuaria de las diferentes regiones del mundo. Sobre estos aspectos, puede afirmarse que existe una amplia gama de variaciones en la significación de las diferentes zoonosis. La importancia de la fiebre aftosa, por ejemplo, es grande en la economía pero ínfima en la salud pública, si no se toman en cuenta las pérdidas en proteínas animales. En cambio, las fiebres hemorrágicas argentina y boliviana son importantes enfermedades humanas, pero su impacto en la economía es mínimo, si se exceptúan los costos por tratamiento y por pér-

dida de horas/hombre. Muchas otras entidades, tales como la brucelosis, la leptospirosis, las salmonelosis y las encefalitis equinas, son importantes para uno y otro campo.

Por último, al final de cada tema se presenta la bibliografía específica, en orden alfabético. En ella se incluyen tanto los trabajos citados como otras obras, que el lector puede consultar si desea mayor información.

Parte I

CLAMIDIOSIS Y RICKETTSIOSIS

CLAMIDIOSIS ZONÓTICA

CIE-10 A70 Infección debida a *Chlamydia psittaci*

Sinonimia. Psitacosis (en aves de la familia Psittacidae), fiebre de los loros, ornitosis (en otras aves).

Etiología. En la actualidad, en el género *Chlamydia* se reconocen tres especies: *C. trachomatis*, *C. pneumoniae* (anteriormente cepa TWAR) y *C. psittaci*. Se propuso una cuarta especie, *C. pecorum* (Fukushi e Hirai, 1992; Kuroda-Kitagawa *et al.*, 1993). Las clamidias son microorganismos intracelulares con un ciclo reproductivo particular que comprende dos fases, pero una sola de ellas es infectante. Actualmente existe consenso en considerar que las clamidias son bacterias con algunas particularidades propias como el parasitismo intracelular estricto, las diferencias metabólicas y estructurales, y el ciclo evolutivo.

El elemento infectante es el cuerpo elemental, que queda englobado al entrar en contacto con células susceptibles del epitelio columnar de las mucosas. En 6 a 8 horas el cuerpo elemental englobado sufre una reorganización y se convierte en cuerpo reticular, que no es infectante. El cuerpo reticulado se divide por fisión binaria y de 18 a 24 horas después los nuevos cuerpos sufren otra reorganización, condensándose y convirtiéndose en corpúsculos elementales de unos 0,2 a 0,3 micrones de diámetro. Por consiguiente, los cuerpos de inclusión intracelulares contienen los cuerpos reticulados que son más de dos veces más grandes (0,8 micrones) y los cuerpos elementales (de 0,2 a 0,3 micrones). Al desintegrarse la célula del huésped, los cuerpos elementales quedan en libertad y reinician el ciclo de infección. El cuerpo elemental es metabólicamente inerte, en cambio el cuerpo reticulado es activo pero parasita las células del huésped animal porque no puede sintetizar compuestos de alta energía como la adenosina trifosfato (ATP) y la guanosina trifosfato (GTP).

C. trachomatis es el agente del tracoma (una queratoconjuntivitis) y de la infección del tracto genital del hombre. Un biotipo de esta especie clamidiana es el agente de la neumonitis de los ratones. *C. pneumoniae* causa una afección pulmonar del hombre. *C. psittaci* es el agente de la psitacosis/ornitosis de las aves y de varias enfermedades de los mamíferos, e infecta al hombre accidentalmente. La nueva especie *C. pecorum* se aisló de casos de encefalitis, neumonía y enteritis en bovinos y de poliartritis en ovinos. Todas las especies de *Chlamydia* comparten un antígeno común al género que, al igual que las bacterias gram-negativas, es de naturaleza lipopolisacárida (LPS).

Este capítulo se limita a *C. psittaci* que se transmite de los animales al hombre. *C. psittaci* se puede dividir en dos grandes grupos: psitacosis de las aves y psitacosis de los mamíferos. Los dos grupos son muy heterogéneos.

Por análisis de restricción con endonucleasas se puede dividir a *C. psittaci* en por lo menos 5 biotipos, y en el biotipo aviar hay por lo menos 4 serotipos. Uno de estos serovares es el responsable de la infección y la enfermedad de aves psitacinas y otro por la psitacosis de los pavos. Este último serovar está asociado a brotes en pavos y en el hombre (Andersen y Tappe, 1989). Las cepas de *C. psittaci* de origen aviar tienen distintos grados de virulencia. Hay cepas muy virulentas, generalmente aisladas de los pavos (serovar pavo), que pueden causar brotes en pavos con 5 a 30% de defunciones. Esas cepas también se han aislado de aves silvestres asintomáticas. El hombre, especialmente si trabaja o está en contacto con esas aves, también es víctima de la enfermedad. Las cepas de baja virulencia generalmente se aíslan generalmente de palomas y patos y, ocasionalmente, de pavos y algunas aves de vida libre (Grimes y Wyrick, 1991). Los factores de virulencia no se han determinado.

La diversidad entre las cepas de *C. psittaci* en los mamíferos es aún más grande. En un estudio (Spears y Storz, 1979) se han dividido en 8 grupos. De este conjunto, posteriormente se separó la especie *C. pecorum* que presenta menos de 15% de homología ADN-ADN con otros miembros de *C. psittaci*, *C. trachomatis* y *C. pneumoniae* mientras que la homología dentro de la especie propuesta es de 88%. Se identificaron en la especie 3 serovares (Fukushi e Hirai, 1992).

Distribución geográfica. Mundial.

Presentación en el hombre. En general es esporádica. El mayor número de casos humanos por *C. psittaci* se presenta por transmisión aviar; los casos humanos transmitidos por mamíferos son raros. Entre 1929 y 1939 hubo una epidemia que abarcó a 12 países (el norte de África, la Argentina, los Estados Unidos de América y gran parte de Europa), con unos 1.000 casos y entre 200 y 300 defunciones. Los brotes se debieron a la importación de psitácidos de América del Sur (Schachter, 1975). Aparentemente el origen de la epidemia se encontró en la provincia de Córdoba, Argentina. En los últimos años se presentaron brotes en obreros de plantas de procesamiento de pavos. En los Estados Unidos hubo cuatro brotes en el estado de Texas en 1974, en Nebraska un brote afectó a 28 de 98 empleados en 1976 y en 1981 se enfermaron 27 de 80 obreros en Ohio (Centers for Disease Control and Prevention, 1982). Asimismo, se cree que un brote producido en 1978 en la Escuela de Veterinaria de Nueva York, asociado a la necropsia de pavos, habría afectado a 21 personas (Filstein *et al.*, 1981). Un brote más reciente tuvo lugar entre obreros que trabajan en el sacrificio y procesamiento de pavos en la parte central de Minnesota. De junio a noviembre de 1986, se identificaron 186 casos sospechosos, 122 (66%) fueron confirmados por serología (fijación del complemento) (Hedberg *et al.*, 1989). Otra industria cuyos obreros están expuestos al riesgo es la de cría, sacrificio y procesamiento de patos. Entre 1949 y 1963 se identificaron 1.072 casos humanos en la antigua Checoslovaquia (Caffarena *et al.*, 1993). En 1985 se produjo un brote entre los obreros de una planta de procesamiento de patos en Inglaterra durante el cual se enfermaron 13 de 80 personas (16%) (Newman *et al.*, 1992). En la actualidad, en los Estados Unidos la infección por *C. psittaci* es en gran parte una enfermedad ocupacional relacionada con el trabajo con pavos, y en Europa central y oriental se relaciona con el trabajo con patos.

En el condado de Cambridgeshire, Gran Bretaña, que tiene una población de 300.000 habitantes, se presentaron 150 casos atribuidos a psitacosis entre 1975 y 1983 (Nagington, 1984). En los Estados Unidos hubo 1.136 casos y 8 defunciones entre 1975 y 1984 (Williams, 1989). Muchos casos esporádicos no se diagnostican o se atribuyen a otras enfermedades.

En la Argentina se produjeron 26 casos en 1976 y en 1977 hubo un brote epidémico con 180 casos sospechosos, 71 confirmados y 3 defunciones. De 1977 a 1981 hubo 949 casos sospechosos de psitacosis. Se practicó la prueba de fijación del complemento con los sueros y 387 (41%) de los casos fueron positivos. Entre los pacientes hubo dos casos en los que se supuso que la transmisión fue interhumana, y en 25% de los casos positivos no se pudo establecer una asociación con aves (Planes *et al.*, 1986). En 1989 se produjo un brote con 12 casos en la ciudad de Necochea, que se originó en un negocio de venta de psitácidos (Caffarena *et al.*, 1993). En el Hospital de Enfermedades Infecciosas Francisco Javier Muñiz, de Buenos Aires, entre 1992-1993 y los primeros 3 meses de 1994, se registraron 55 casos de psitacosis, comprobados serológicamente por la prueba de inmunofluorescencia indirecta; dos pacientes murieron. En el Uruguay se notificaron 22 casos entre 1962 y 1970, y 6 casos en 1987 y 1988 (Caffarena *et al.*, 1993).

Los casos humanos originados de mamíferos son pocos. En 1969 se describió el caso de un hombre con queratoconjuntivitis folicular aguda transmitida por su gato que padecía de neumonitis (Schachter *et al.*, 1969). Otro caso fue el de una endocarditis con glomerulonefritis asociada con la infección de un gato (Regan *et al.*, 1979). En Gran Bretaña se presentaron unos 10 casos de infección severa en mujeres embarazadas, asociados con *C. psittaci* que causa abortos enzoóticos en ovejas (Hadley *et al.*, 1992). También se presentó un caso en Francia en una mujer embarazada que ayudó en los partos de un hato de cabras de las cuales un tercio abortó (Villemonteix *et al.*, 1990).

Presentación en los animales. La infección natural por clamidias se ha encontrado en 130 especies de aves, tanto domésticas como silvestres, de las cuales más de la mitad son de la familia Psittacidae. A los efectos prácticos, se pueden considerar todas las especies aviares como reservorios potenciales de clamidias. La enfermedad es común en aves psitácidas, fringílidas y palomas, así como en pavos y patos, y es menos frecuente en pollos. Entre 1960 y 1987, en los Estados Unidos se registraron más de 20 brotes, principalmente entre pavos (Grimes y Wyrick, 1991). En las aves silvestres la tasa de infección, en general, es menor. De 287 aves muertas (250 de ellas psitaciformes), mantenidas en casas de familia en Florida, Estados Unidos, se aisló *C. psittaci* en 20% de los especímenes (Schwartz y Fraser, 1982). En el Japón, en un estudio similar de aves moribundas y muertas se pudo aislar *C. psittaci* en 19 (24,7%) de 77 aves psitaciformes y en 12 (26,1%) de 46 paseriformes (Hirai *et al.*, 1983). De 716 palomas silvestres de áreas residenciales en el Japón, se aisló el agente solo en 6 (0,8%), pero 37% de 568 tenían anticuerpos en la prueba de fijación del complemento (Fukushi *et al.*, 1983). Además, *C. psittaci* parasita muchas especies de mamíferos domésticos y silvestres. La frecuencia de la infección por *C. psittaci* y *C. pecorum* en los mamíferos es difícil de determinar. Algunas de las enfermedades fueron diagnosticadas solo en algunos países, por ejemplo la placentopatía y el aborto enzoótico ovino se conocen únicamente en Alemania, los Estados Unidos, Francia, Gran Bretaña y Hungría; la encefalomiелitis esporádica bovina solamente en los

Estados Unidos y España y la poliartritis ovina en los Estados Unidos (Timoney *et al.*, 1988). Sin embargo, hay algunas estimaciones de Gran Bretaña sobre dos enfermedades que interesan como zoonosis. En Escocia se hizo una estimación de la prevalencia del aborto enzoótico de los ovinos. Entre 1987 y 1991 se recibieron especímenes de abortos ovinos de 30,7% de los hatos. En 28% de los hatos se pudo obtener evidencia de la infección por *C. psittaci*, lo que daría una prevalencia de 8,6% (Leonard *et al.*, 1993). También en Gran Bretaña se ha evaluado la prevalencia de la infección de *C. psittaci* en gatos de diferentes hábitats. De gatos de compañía se aisló el agente en 30% de 753 hisopos conjuntivales. La infección fue enzoótica en 2 de 3 colonias de gatos de vida libre y sin dueño. En 10 de 22 establecimientos ovinos, los gatos resultaron serológicamente positivos (Wills *et al.*, 1988).

La enfermedad en el hombre. El período de incubación dura de 1 a 2 semanas y a veces más. Muchas infecciones pueden evolucionar de modo asintomático, mientras que otras varían en la gravedad de la sintomatología. Las formas leves de psitacosis pueden confundirse con enfermedades respiratorias comunes y muchas veces pasan desapercibidas. La enfermedad puede presentarse de forma súbita con fiebre, escalofríos, sudoración, mialgias, anorexia y cefalalgia. En el brote que se presentó en Minnesota en 1986, se pudieron cuantificar los síntomas en un número grande de pacientes: 91% sufrió de dolor de cabeza, 80% de escalofríos, 88% de fiebre, 83% de debilidad, 69% de tos y 58% de sudoración (Hedberg *et al.*, 1989). También hay casos en los que la enfermedad se inicia insidiosamente. Los síntomas persisten entre 7 y 10 días. Cuando hay neumonía atípica, en la radiografía se observan al comienzo infiltraciones y, con menor frecuencia, manchas de consolidación en la parte inferior de los pulmones que luego pueden evolucionar hacia una bronconeumonía. Al principio puede haber tos seca; más tarde aparece un poco de expectoración de un esputo mucoso que evoluciona a mucopurulento. La forma más aguda de la enfermedad se observa en personas de más de 50 años de edad. En las formas graves hay hepatoesplenomegalia, vómitos, diarrea, constipación, insomnio, desorientación, depresión mental e incluso delirio. La infección contraída de mamíferos produce casi siempre una enfermedad sistémica; felizmente los casos son raros. La mujer embarazada, en cualquier período del embarazo, está expuesta a contraer la infección de los ovinos en los países donde se produce el aborto enzoótico en esta especie, o la de caprinos con *C. psittaci* (véase Presentación en los animales). En los casos descritos en Gran Bretaña, todas las pacientes menos una abortaron, tenían fiebre, disfunción renal, hepática o ambas, y coagulación intravascular diseminada. En Inglaterra, en dos casos no hubo un contacto directo con los ovinos, pero las mujeres vivían en un establecimiento de cría de ovinos (Hadley *et al.*, 1992).

El tratamiento precoz es importante para acortar la enfermedad y evitar complicaciones. Consiste en la administración de tetraciclina, mientras el paciente tenga fiebre y durante los 10 a 14 días posteriores. En los casos de mujeres embarazadas o de niños menores de 8 años de edad en los que las tetraciclinas están contraindicadas, se puede emplear eritromicina (Benenson, 1992). La letalidad no pasa de 1% cuando se trata a los pacientes de modo adecuado.

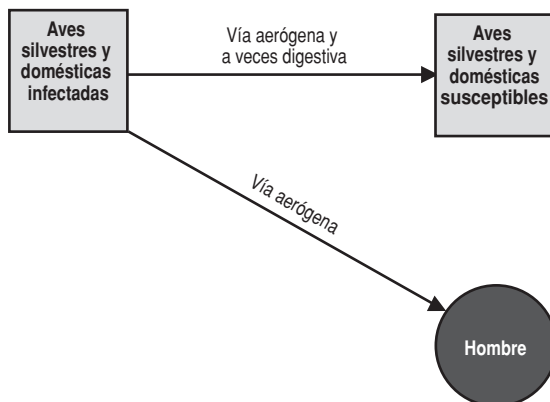
La enfermedad en los animales. La gran mayoría de las infecciones en las aves son latentes e inaparentes. Por lo general, la enfermedad se presenta cuando disminuye la resistencia orgánica de las aves por factores de estrés (aglomeración, infecciones concurrentes, condiciones antihigiénicas, deficiencias nutricionales, trans-

porte prolongado y otros). Se han observado brotes en establecimientos de venta de aves de compañía, loros y periquitos o, con mayor frecuencia, durante el transporte de esos animales. También se han producido brotes de la enfermedad en palomas, pavos y patos. La sintomatología no es característica y consiste en fiebre, diarrea, anorexia, emaciación y síntomas respiratorios. La conjuntivitis es común y la severidad varía de una simple congestión conjuntival a una obstrucción necrótica de la órbita. En la autopsia se pueden encontrar las superficies serosas inflamadas con un exudado fibrinoso, los pulmones con zonas edematosas o hiperémicas, y el hígado aumentado de volumen y veteadado; en las aves psitácidas es frecuente la esplenomegalia, en los pavos la epicarditis y la miocarditis. En los pollos, sin embargo, la infección es casi siempre inaparente.

C. pecorum, la nueva especie propuesta, causa encefalitis, neumonía y enteritis en los bovinos y poliartrosis en los ovinos. Las cepas que causan abortos, queratoconjuntivitis y otras enfermedades son las de *C. psittaci* de los mamíferos. Ensayos de inoculación parenteral de clamidias aisladas de poliartrosis ovina permitieron reproducir la enfermedad en los pavos; asimismo, las clamidias del aborto enzoótico ovino fueron mortales para los gorriones y causaron infección en las palomas. Sin embargo, al administrar por vía oral clamidias de mamíferos domésticos a varias especies de aves silvestres no se pudo observar seroconversión ni eliminación del agente por las heces (Johnson y Grimes, 1983). Las cepas aviares no se transmiten a los mamíferos domésticos y viceversa las cepas de los mamíferos a las aves. Sin embargo, recientemente se describió el caso de un gato con conjuntivitis, cuyo origen más probable fue un guacamayo (*Ara ararauna*) que el dueño del gato había adquirido un mes antes. *C. psittaci* fue aislado de un raspado de la conjuntiva como también de un hisopeado de la cloaca del ave (Lipman *et al.*, 1994). La infección humana con cepas mamíferas es accidental.

Fuente de infección y modo de transmisión (figura 1). Los reservorios naturales de *C. psittaci* son las aves silvestres y domésticas. Las clamidias de los mamíferos pertenecen a *C. psittaci* y *C. pecorum*, con excepción de *C. pneumoniae* y de las

**Figura 1. Clamidiosis aviar (*psittacosis*, *ornitosis*).
Ciclo de transmisión.**



propias del hombre, así como de *C. trachomatis*, que causa la neumonitis de los ratones. Las cepas mamíferas de *C. psittaci* que ocasionan el aborto enzoótico en los ovinos y caprinos se eliminan en grandes cantidades por las heces y por las placentas. Las mujeres embarazadas pueden infectarse por el manejo de esos materiales en la estación de las pariciones o en los mataderos. Es probable que la infección se presente también en mujeres no embarazadas y personas que por su oficio están en contacto con esos animales, tal como lo podrían demostrar los estudios de seroprevalencia de los veterinarios. En el caso de la neumonitis felina, se eliminan grandes cantidades del agente por la conjuntiva y la nariz. Esta infección que causa conjuntivitis y rinitis es común entre los gatos pero, a pesar de la frecuente exposición, los casos de enfermedad (conjuntivitis) son raros en el hombre (Schachter, 1989). Las cepas mamíferas de *C. psittaci* son poco patógenas para el hombre y se conocen solo algunos casos humanos de infección de ese origen contraída en el laboratorio o por exposición natural (Schachter y Dawson, 1979).

El hombre contrae la infección de las aves por vía aerógena en ambientes contaminados. Los casos esporádicos humanos tienen su origen sobre todo en aves psitácidas y en otras de compañía o de adorno. Los pavos en unas regiones y los patos en otras sustituyen a menudo a las aves psitácidas y a las palomas como fuente de infección. En gran parte, la clamidiosis de origen aviar es una enfermedad ocupacional de los obreros de plantas de procesamiento de pavos y también de los desplumadores de patos y gansos, los criadores de palomas y los empleados de las casas de comercio de aves de compañía y exóticas. En la antigua Checoslovaquia y la antigua República Democrática Alemana se produjeron más de 1.000 casos de infección (un tercio de ellos con enfermedad clínica) en desplumadores de patos y gansos. Otras personas expuestas a riesgo ocupacional son los trabajadores de los laboratorios y los veterinarios.

La infección en las aves es sobre todo gastrointestinal y el agente se elimina por las heces. En casos de diarrea, que es frecuente en las aves enfermas, se eliminan grandes cantidades de clamidias al medio ambiente (inclusive por contaminación del plumaje) por las materias fecales que, al desecarse, originan aerosoles. Hay una gran variación en la virulencia entre las cepas aisladas de aves; este hecho y la dosis de exposición podrían explicar la amplia gama de severidad de la enfermedad en el hombre.

La transmisión entre aves también puede ser por vía respiratoria y, de modo adicional, por vía digestiva (coprofagia, canibalismo). La fuente de infección para las aves domésticas, tales como pavos, patos, gansos y, en ocasiones, pollos, posiblemente sean las aves silvestres, que constituyen un amplio reservorio del agente infeccioso. Las aves migratorias pueden originar nuevos focos de infección (Grimes, 1978). Se atribuye poca importancia a la transmisión transovárica, que se ha comprobado en patos, y a los artrópodos como vectores mecánicos de la transmisión.

Papel de los animales en la epidemiología. La infección humana por *C. psittaci* es una zoonosis y, como en la mayoría de ellas, el hombre es un huésped accidental. La infección interhumana es rara y solo se ha observado en algunas enfermeras que cuidaron a pacientes con psitacosis.

Diagnóstico. Las siguientes técnicas serológicas son de uso común: fijación del complemento directo (FCD), fijación del complemento modificado (FCM) y aglutinación del látex (AL). Las ventajas de la prueba de FCD son su relativa sensibilidad

y que se puede usar para un gran número de especies (pero no para todas). La técnica más común es el microprocedimiento. Esta prueba no distingue entre la IgM y la IgG, por lo que es necesario recurrir a muestras pares. La prueba de FCM consiste en agregar 5% (v/v) de suero normal de pollo al complemento del cobayo. Al aumentar así la sensibilidad de la prueba, se puede usar para sueros de aves que normalmente no fijan el complemento del cobayo (Grimes y Wyrick, 1991). La prueba de AL es de ejecución fácil, es específica, detecta solamente la IgM y los resultados positivos indican que el ave tiene una infección activa. La prueba de AL también permite evaluar la eficacia del tratamiento: si este es exitoso el título decrece rápidamente. Las desventajas del método son su sensibilidad baja y que aparentemente no se puede usar para todas las especies de aves (Grimes, 1989). En el caso de aves individuales es mejor recurrir a varios métodos. Para el diagnóstico de la clamidiosis humana generalmente se usa la prueba de fijación del complemento. También puede confirmarse el diagnóstico mediante el aislamiento del agente del esputo o de la sangre durante el período febril y su inoculación en huevos embrionados, en ratones o en cultivos de células. Pueden ser necesarios varios pasajes. El tratamiento temprano del paciente con tetraciclinas puede interferir con el aislamiento y también con la formación de anticuerpos.

Para el aislamiento es conveniente usar varios órganos a la vez, tales como el bazo y el hígado, y el contenido intestinal. Para la serotipificación se puede usar un panel de 10 sueros serovar-específicos en la prueba de inmunofluorescencia indirecta (Andersen, 1991a).

Se puede obtener un diagnóstico preliminar rápido con impresiones de exudados de serosas, bazo, hígado y pulmones teñidas por los métodos de Macchiavellos, Giménez o Giemsa.

Los aislamientos, tanto del hombre como de los animales, solo deben realizarse en laboratorios de alta seguridad.

Control. El gran número de huéspedes, entre ellos muchas aves de vida libre, no permite considerar métodos de erradicación. Tampoco se dispone de vacunas eficaces para el control de la enfermedad. El método que mejor resultado ha dado es la quimioprofilaxis de las aves, sobre la base de tetraciclina. Las aves psitácidas y otras se tratan con clortetraciclina al 1% y no más de 0,7% de calcio en la ración. Cuando se produce un brote de clamidiosis en una casa de venta de pájaros y aves, se debe imponer un embargo sobre la venta hasta que se tomen las medidas correspondientes. Las aves deberán ser tratadas con clortetraciclina en la ración durante 45 días; las jaulas y el local deben limpiarse y desinfectarse con cloruro de amonio cuaternario. En el caso de importación de aves, la medida de prevención consiste en administrar la medicación con clortetraciclina en la ración durante 45 días, ya sea en el país de origen o al llegar al lugar de destino. El tratamiento en masa se ha llevado a cabo también en granjas de cría de pavos. La vigilancia epidemiológica es necesaria para ubicar las granjas infectadas mediante procedimientos serológicos, ponerlas en cuarentena y administrar a los pavos la tetraciclina en la ración durante un período de 4 semanas.

Bibliografía

Andersen, A.A. Serotyping of *Chlamydia psittaci* isolates using serovar-specific monoclonal antibodies with the microimmunofluorescence test. *J Clin Microbiol* 29:707-711, 1991a.

- Andersen, A.A. Comparison of avian *Chlamydia psittaci* isolates by restriction endonuclease analysis and serovar-specific monoclonal antibodies. *J Clin Microbiol* 29:244-249, 1991b.
- Andersen, A.A., J.P. Tappe. Genetic, immunologic and pathologic characterization of avian chlamydial strains. *J Am Vet Med Assoc* 195:1512-1516, 1989.
- Armstein, P., B. Eddie, K.F. Meyer. Control of psittacosis by group chemotherapy of infected parrots. *Am J Vet Res* 29:2213-2227, 1968.
- Benenson, A.S., ed. *El control de las enfermedades transmisibles en el hombre*. 15.^a ed. Informe Oficial de la Asociación Estadounidense de Salud Pública. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 1992. (Publicación Científica 538).
- Caffarena, R.M., H. Trenchi, M.A. Salvo *et al.* *Chlamydia psittaci* en medicina veterinaria y su importancia en salud pública. 1^a y 2^a partes. *Therios* (Buenos Aires) 22:230-243, 306-320, 1993.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Follow-up on turkey-associated psittacosis. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 23:309-310, 1974.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Psittacosis associated with turkey processing—Ohio. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 30:638-640, 1982.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Psittacosis surveillance, 1975-1984*. Atlanta: CDC; 1987.
- Filstein, M.R., A.B. Ley, M.S. Vernon, K.A. Gaffney, L.T. Glickman. Epidemic of psittacosis in College of Veterinary Medicine. *J Am Vet Med Assoc* 179:569-572, 1981.
- Fukushi, H., K. Hirai. Proposal of *Chlamydia pecorum* sp. nov. for *Chlamydia* strains derived from ruminants. *Int J Syst Bacteriol* 42:306-308, 1992.
- Fukushi, H., K. Itoh, Y. Ogawa, Y. Hayashi, M. Kuzuya, K. Hirai *et al.* Isolation and serological survey of *Chlamydia psittaci* in feral pigeons from Japan. *Jpn J Vet Sci* 45:847-848, 1983.
- Grimes, J.E. Transmission of chlamydiae from grackles to turkeys. *Avian Dis* 22:308-312, 1978.
- Grimes, J.E. Serodiagnosis of avian *Chlamydia* infections. *J Am Vet Med Assoc* 195:1561-1564, 1989.
- Grimes, J.E., P.B. Wyrick. Chlamydiosis (Ornithosis). En: Calnek, B.W., ed. *Diseases of Poultry*. 9th ed. Ames: Iowa State University; 1991.
- Hadley, K.M., D. Carrington, C.E. Frew *et al.* Ovine chlamydiosis in an abattoir worker. *J Infect* 25(Suppl 1):105-109, 1992.
- Hedberg, K., K.E. White, J.C. Forfang *et al.* An outbreak of psittacosis in Minnesota turkey industry workers: implications for modes of transmission and control. *Am J Epidemiol* 130:569-577, 1989.
- Hirai, K., K. Itoh, T. Yamashita, H. Fukushi, Y. Hayashi, M. Kuzuya *et al.* Prevalence of *Chlamydia psittaci* in pet birds maintained in public places or in close human contact. *Jpn J Vet Sci* 45:843-845, 1983.
- Johnson, M.C., J.E. Grimes. Resistance of wild birds to infection by *Chlamydia psittaci* of mammalian origin. *J Infect Dis* 147:162, 1983.
- Johnson, F.W.A., B.A. Matheson, H. Williams, A.G. Laing, V. Jandial, R. Davidson-Lamb *et al.* Abortion due to infection with *Chlamydia psittaci* in a sheep farmer's wife. *Br Med J* 290:593-594, 1985.
- Kuroda-Kitagawa, Y., C. Suzuki-Muramatsu, T. Yamaguchi *et al.* Antigenic analysis of *Chlamydia pecorum* and mammalian *Chlamydia psittaci* by use of monoclonal antibodies to the major outer membrane protein and a 56- to 64-kd protein. *Am J Vet Res* 54:709-712, 1993.
- Leonard, C., G.L. Caldwell, G.J. Gunn. An estimate of the prevalence of enzootic abortion of ewes in Scotland. *Vet Rec* 133:180-183, 1993.
- Lipman, N.S., L.L. Yan, J.C. Murphy. Probable transmission of *Chlamydia psittaci* from a macaw to a cat. *J Am Vet Med Assoc* 204:1479-1480, 1994.
- Meyer, K.F. Ornithosis. En: Biester, H.E., L.H. Schwarte, eds. *Diseases of Poultry*. 5th ed. Ames: Iowa State University Press; 1965.

Meyer, K.F. Psittacosis-Lymphogranuloma venereum agents. En: Horsfall, F.I., I. Tamm, eds. *Viral and Rickettsial Infections of Man*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott; 1965.

Nagington, J. Psittacosis/ornithosis in Cambridgeshire 1975-1983. *J Hyg (Camb)* 92:9-19, 1984.

Newman, C.P., S.R. Palmer, F.D. Kirby, E.O. Caul. A prolonged outbreak of ornithosis in duck processors. *Epidemiol Infect* 108:203-210, 1992.

Page, L.A., W.T. Derieux, R.C. Cutlip. An epornitic of fatal chlamydiosis (ornithosis) in South Carolina turkeys. *J Am Vet Med Assoc* 166:175-178, 1975.

Planes, N., M.E. Grella, G. Carballal *et al.* Psittacosis in humans in Argentina (1977-1981). *Medicina (Buenos Aires)* 46:287-290, 1986.

Regan, R.J., J.R. Dathan, J.D. Treharne. Infective endocarditis with glomerulonephritis associated with cat *Chlamydia (C. psittaci)* infection. *Br Heart J* 42:349-352, 1979.

Schachter, J. Psittacosis (Ornithosis, feline pneumonitis and other infections with *Chlamydia psittaci*). En: Hubbert, W.T., W.F. McCulloch, P.R. Schnurrenberger, eds. *Diseases Transmitted from Animals to Man*. 6th ed. Springfield, Illinois: Thomas; 1975.

Schachter, J. Chlamydial infections: past, present, future. *J Am Vet Med Assoc* 195:1501-1506, 1989.

Schachter, J., C.R. Dawson. Psittacosis-Lymphogranuloma venereum agents/TRIC agents. En: Lennette, E.H., N.J. Schmidt, eds. *Diagnostic Procedures for Viral, Rickettsial and Chlamydial Infections*. 5th ed. Washington, D.C.: American Public Health Association; 1979.

Schachter, J., H.B. Ostler, K.F. Meyer. Human infection with the agent of feline pneumonitis. *Lancet* 1:1063-1065, 1969.

Schmeer, N. Enzymimmuntest zum Nachweis von IgG- und IgM-Antikörpern gegen *Chlamydia psittaci* bei der Taube. *Zbl Vet Med B* 30:356-370, 1983.

Schwartz, J.C., W. Fraser. *Chlamydia psittaci* infection in companion birds examined in Florida. *Avian Dis* 26:211-213, 1982.

Spalatin, J., J.O. Iversen. Epizootic chlamydiosis of muskrats and snowshoe hares. En: Davis, J.W., L.H. Karstad, D.O. Trainer, eds. *Infectious Diseases of Wild Mammals*. Ames: Iowa State University Press; 1970.

Spears, P., J. Storz. Biotyping of *Chlamydia psittaci* based on inclusion morphology and response to diethylaminoethyl-dextran and cycloheximide. *Infect Immun* 24:224-232, 1979.

Storz, J. Comparative studies on EBA and EAE, abortion diseases of cattle and sheep resulting from infection with psittacosis agents. En: Faulkner, L.C., ed. *Abortion Diseases of Livestock*. Springfield, Illinois: Thomas; 1968.

Storz, J. *Chlamydia and Chlamydia Induced Diseases*. Springfield, Illinois: Thomas; 1971.

Timoney, J.F., J.H. Gillespie, F.W. Scott, J.E. Barlough. *Hagan and Bruner's Microbiology and Infectious Diseases of Domestic Animals*. 8th ed. Ithaca, New York: Comstock; 1988.

Villemonteix, P., G. Agius, B. Ducroz *et al.* Pregnancy complicated by severe *Chlamydia psittaci* infection acquired from a goat flock: a case report. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 37:91-94, 1990.

Williams, L.P., Jr. Review of the epidemiology of chlamydiosis in the United States. *J Am Vet Med Assoc* 195:1518-1521, 1989.

Wills, J.M., P.E. Howard, T.J. Gruffyd-Jones *et al.* Prevalence of *Chlamydia psittaci* in cats in Britain. *J Small Animal Pract* 29:327, 1988.

RICKETTSIACEAE

En esta familia se encuentran las tribus Rickettsieae y Ehrlichieae. Desde que se reconoció la ehrlichiosis humana en 1986, se la consideraba una zoonosis debida a Ehrlichia canis. Sin embargo, en 1991 se demostró que ese no era el caso y que, si bien el agente humano era similar a E. canis, no era idéntico a esta especie (Dawson et al., 1991). Por esa razón, la ehrlichiosis queda fuera del marco temático de este libro.

Las rickettsias son organismos intracelulares, procariotes como las bacterias, pero privadas de varias enzimas, hecho que las hace dependientes de una célula eucariótica del huésped. Una excepción dentro de la tribu Rickettsieae la constituye el género Rochalimaea que puede ser cultivado de modo axénico. Las rickettsias se multiplican por fisión binaria dentro de las células de un artrópodo o de un huésped humano o animal; pueden sintetizar tanto el ADN como el ARN y son sensibles a los antibióticos; miden aproximadamente 0,5 micrones por 0,3 micrones; son de morfología variada, bacilares o cocoidales, y se tiñen bien por la coloración de Giménez y Macchiavellos, pero en forma incierta por Gram (Weiss y Moulder, 1984; Mettler, 1991).

Además del género Rickettsia interesan los géneros Coxiella y Rochalimaea, que pertenecen también a la tribu de Rickettsieae.

Los organismos del género Rickettsia pueden agruparse en fiebres maculosas, los tifus, y tifus de las malezas.

Las enfermedades del grupo de las fiebres maculosas son clínicamente similares y causadas por rickettsias afines, que son transmitidas por garrapatas.

FIEBRE BOTONOSA

CIE-10 A77.1 Fiebre maculosa debida a *Rickettsia conorii*

Sinonimia. Fiebre de Marsella, fiebre exantemática del Mediterráneo, tifus africano transmitido por garrapatas, tifus de Kenya transmitido por garrapatas, tifus de la India transmitido por garrapatas.

Etiología. *Rickettsia conorii* (*Dermacentroxenus conorii*). Este microorganismo pertenece al grupo de las rickettsias de las fiebres maculosas y puede ser diferenciado de otros del grupo mediante pruebas serológicas y pruebas de inmunidad cruzada.

Distribución geográfica. La enfermedad se presenta en gran parte de África; el sudeste de Asia; las regiones de Europa y el Oriente Medio adyacentes a los mares Caspio, Mediterráneo y Negro, y la India.

Presentación en el hombre. Esporádica. Es la enfermedad rickettsial más común en Sudáfrica. En Talavera de la Reina, región endémica de España, se presentaron 85

casos en 1982 (Ministerio de Sanidad y Consumo, 1983). En Soria, España, 5% de 298 sueros humanos resultaron serológicamente positivos a *Rickettsia conorii*. Más de 90% de los casos positivos procedían de la parte este de la provincia y se encontraron 20% de los casos positivos en una pequeña área (Saz *et al.*, 1993). Resultados similares se obtuvieron en Croacia en la costa del Adriático. En la cuenca del Mediterráneo, especialmente en España, Francia, Israel e Italia, hubo un incremento de casos humanos. En 1974 se notificaron 87 casos en Italia, mientras que en 1983 fueron 1.128 casos (Comunicación personal, G. Federico, citado en Mansueto *et al.*, 1985). La mayor parte de los casos en la cuenca del Mediterráneo se presentan en el verano, época que coincide con la de mayor actividad de las garrapatas.

Presentación en los animales. En algunas áreas, tales como en Kenya, donde se han hecho investigaciones serológicas, se ha encontrado una tasa alta de reactores en algunas especies de roedores silvestres (Heisch *et al.*, 1962). Se ha aislado *Rickettsia conorii* de muchas especies de roedores en Sudáfrica y en Kenya. En un pequeño número de sueros de ovinos y caprinos examinados en Etiopía se comprobaron anticuerpos para rickettsias del grupo de las fiebres maculosas (Philip *et al.*, 1966), y también en primates no humanos de la reserva Kruger en Sudáfrica (Kaschula *et al.*, 1978). El perro, huésped principal del ixódido *Rhipicephalus sanguineus*, fue objeto de estudios seroepidemiológicos porque su garrapata es reservorio y vector de *R. conorii* para el hombre. En Sicilia occidental, Italia, donde hay varias áreas endémicas de fiebre botonosa, 81,5% de los perros examinados fueron reaccionantes a la prueba de inmunofluorescencia indirecta (Tringali *et al.*, 1986). En el sur de Francia se examinaron sueros de 481 perros con la misma prueba y 80% resultaron positivos a la dilución de 1:32 y 45% a la de 1:128. Los títulos bajos posiblemente indiquen una infección antigua y los títulos altos una infección reciente. Esos datos confirman la situación endémica del sur de Francia (Raoult *et al.*, 1985). En Israel se examinaron sueros de 92 perros, sometándose cada muestra a las pruebas de inmunofluorescencia y ELISA: 30% resultaron positivos. Los perros de 2 pequeñas comunidades en las que se presentaron casos humanos de enfermedad por *R. conorii*, tuvieron una prevalencia 2,8 veces más alta (82-84%) de anticuerpos (Keysary *et al.*, 1988).

La enfermedad en el hombre. La fiebre botonosa es una variedad generalmente benigna del grupo de las fiebres maculosas. Se caracteriza por una lesión primaria en el lugar donde estaba prendida la garrapata. La lesión consiste en una pequeña úlcera de color rojizo cubierta por una pequeña costra negra (*tache noire*), que puede persistir durante todo el curso de la enfermedad. A menudo se observa también una linfadenitis regional. Desde la picadura de la garrapata hasta la aparición de la fiebre transcurren de 5 a 7 días. La fiebre se acompaña por cefalalgia intensa y dolores musculares y articulares. Una erupción generalizada, macular al principio y luego maculopapular, aparece entre el cuarto y el quinto día de la fiebre y dura cerca de una semana. Se presenta un curso grave en 5% de los casos, aproximadamente. De 142 casos tratados en hospitales de Marsella, Francia, 7 desarrollaron una enfermedad con exantema purpúrico, confusión, insuficiencia renal, hipoxemia, trombocitopenia, hiponatremia e hipocalcemia. Dos pacientes murieron. Los factores predisponentes fueron edad avanzada, tabaquismo, alcoholismo e insuficiencia respiratoria (Raoult *et al.*, 1986). En Israel se han descrito tres casos mortales en niños. La enfermedad se caracterizó por shock irreversible, encefalopatía, deficien-

cia renal, tendencia a la hemorragia y defunción dentro de las 24 horas de admisión al hospital. Ninguno de los niños tenía antecedentes conocidos de mordeduras de garrapatas y tampoco se notó la pequeña costra negra (*tache noire*). Un niño no tuvo erupción cutánea y dos no tenían anticuerpos. El diagnóstico se hizo sobre la base del aislamiento de *R. conorii* de la sangre o tejidos de los pacientes en cultivo de células o por inoculación a animales de laboratorio. Estos casos demostrarían que existe una forma grave de fiebre botonosa en Israel (Yagupsky y Wolach, 1993).

Algunos investigadores atribuyen la fiebre manchada de Israel a una especie diferente, *Rickettsia sharonii*, que sería antigénicamente diferente de las otras rickettsias del grupo de las fiebres maculosas y de *R. conorii* (Goldwasser *et al.*, 1974). También se señala una diferencia clínica: la ausencia de la mancha negra en los enfermos de Israel.

El tratamiento de selección es la tetraciclina.

La enfermedad en los animales. Los perros parasitados por *Rhipicephalus sanguineus*, principal vector en la región del Mediterráneo, pueden padecer de rickettsemia pero la infección no se manifiesta en forma clínica. En las otras áreas donde se ha aislado el agente de roedores silvestres, no se conoce el curso natural de la infección en los mismos perro, probablemente, sea asintomática.

Fuente de infección y modo de transmisión. El vector de la infección en las cuencas de los mares Caspio, Mediterráneo y Negro es *Rhipicephalus sanguineus*. Esta garrapata es responsable de la naturaleza focal de la fiebre botonosa. Todos los casos humanos en esta región corresponden a las áreas de distribución de *R. sanguineus*. La garrapata cumple todo su ciclo evolutivo cerca de las viviendas humanas. *R. sanguineus* solo se prende al hombre ocasionalmente y prefiere siempre al perro. Ello explicaría que el número de casos humanos de la enfermedad sea limitado a pesar de la abundancia de garrapatas infectadas. En la garrapata del perro el agente causal se transmite por vía transovárica de generación en generación, de modo que este animal sirve tanto de vector como de reservorio. El perro y sus garrapatas constituyen la fuente principal de infección para el hombre; el reservorio en los focos naturales son los roedores silvestres y sus garrapatas. También en Sudáfrica las garrapatas del perro (*Haemaphysalis leachi* y *R. sanguineus*) son los principales vectores de la infección para el hombre. El agente ha sido aislado de muchas especies de otras garrapatas en su hábitat natural, las que probablemente intervienen en el ciclo silvestre primario. Las investigaciones efectuadas en Kenya y Malasia confirman la existencia de un ciclo básico de circulación del agente en los focos naturales, entre pequeños animales silvestres y garrapatas. Cuando se aplastan las garrapatas con las manos el agente puede penetrar por la mucosa conjuntival y por la piel.

Papel de los animales en la epidemiología. El hombre es un huésped accidental. La infección se mantiene en la naturaleza por los roedores silvestres y sus garrapatas. El perro desempeña un papel muy importante al llevar las garrapatas infectadas al ambiente humano.

Diagnóstico. La confirmación de laboratorio se realiza sobre todo mediante pruebas serológicas. La prueba más usada es la de microinmunofluorescencia. Una técnica fácil de ejecutar sería la de aglutinación del látex con antígeno de *R. conorii*,

en forma similar a la que se usa en algunos laboratorios de los Estados Unidos de América para la fiebre de las Montañas Rocosas con antígeno de *R. rickettsii*.

Para el aislamiento de *R. conorii*, así como para otras rickettsias del grupo, se puede usar un cultivo de células (fibroblastos de embrión de pollo, células L de ratón, BHK-21 y otros). El uso de sueros específicos anti-IgM y anti-IgG en la prueba de inmunofluorescencia permite distinguir las infecciones recientes de las ya pasadas (Edlinger, 1979). La reacción en cadena de la polimerasa en el suero y las muestras tisulares es útil para el diagnóstico, en particular en los casos mortales (Leitner *et al.*, 2002).

Control. Las medidas de control están dirigidas contra el vector; consisten en el uso de garrapaticidas sobre el perro y su medio ambiente.

Se recomienda no aplastar las garrapatas al desprenderlas.

Bibliografía

Benenson, A.S., ed. *El control de las enfermedades transmisibles en el hombre*. 15.^a ed. Informe Oficial de la Asociación Estadounidense de Salud Pública. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 1992. (Publicación Científica 538).

Burgdorfer, W. Boutonneuse fever. En: Hubbert, W.T., W.F. McCulloch, P.R. Schnurrenberger, eds. *Diseases Transmitted from Animals to Man*. 6th ed. Springfield, Illinois: Thomas; 1975.

Dawson, J.E., B.E. Anderson, D.B. Fishbein *et al.* Isolation and characterization of an *Ehrlichia* sp. from a patient diagnosed with human ehrlichiosis. *J Clin Microbiol* 29:2741-2745, 1991.

Edlinger, E. Serological diagnosis of Mediterranean spotted fever. *Ann Microbiol (Paris)* 130A:203-211, 1979.

España, Ministerio de Sanidad y Consumo. Vigilancia de la fiebre exantemática mediterránea. *Bol Epidemiol Sem (España)*. 588:137-138, 1983.

Goldwasser, R.A., Y. Steiman, W. Klingberg *et al.* The isolation of strains of rickettsiae of the spotted fever group in Israel and their differentiation from other members of the group by immunofluorescence methods. *Scand J Infect Dis* 6:53-62, 1974.

Heisch, R.B., W.E. Grainger, A.E.C. Harvey, G. Lister. Feral aspects of rickettsial infections in Kenya. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 56:272-282, 1962.

Kaschula, V.R., A.F. Van Dellen, V. de Vos. Some infectious diseases of wild vervet monkeys (*Cercopithecus aethiops pygerythrus*) in South Africa. *J S Afr Vet Assoc* 49:223-227, 1978.

Keysary, A., D.N. Torton, E.M. Gross, M. Torton. Prevalence of antibodies to *Rickettsia conorii* in dogs in Israel and its relation to outbreaks in man. *Isr J Vet Med* 44:103-107, 1988.

Leitner, M., S. Yitzhaki, S. Rzotkiewicz, A. Keysary. Polymerase chain reaction-based diagnosis of Mediterranean spotted fever in serum and tissue samples. *Am J Trop Med Hyg* 67(2):166-169, 2002.

Mansueto, S., G. Vitale, M. Scalise *et al.* Indagini siero-epidemiologiche sulla febbre bottonosa in Sicilia Occidentale. III Ricerca di anticorpi anti *R. conorii* in sieri umani e canini dell'isola di Ustica. *Clin Vet* 108:56-60, 1985.

Mettler, N.E. Rickettsiales. En: Carballal G., J.R. Oubiño, eds. *Virología médica*. Buenos Aires: El Ateneo; 1991.

Philip, C.B., H. Hoogstraal, R. Reiss-Gutfreund, C.M. Clifford. Evidence of rickettsial disease agents in ticks from Ethiopian cattle. *Bull World Health Organ* 35:127-131, 1966.

Raoult, D., B. Toga, S. Duanan *et al.* Mediterranean spotted fever in the South of France; serosurvey of dogs. *Trop Geogr Med* 37:258-260, 1985.

Raoult, D., P. Zuchelli, P.J. Weiller *et al.* Incidence, clinical observations and risk factors in the severe form of Mediterranean spotted fever among patients admitted to hospital in Marseilles 1983-1984. *J Infect* 12:111-116, 1986.

Saz, J.V., F. Bacellar, F.J. Merino, A. Filipe. Seroprevalencia de la infección por *Coxiella burnetii* y *Rickettsia conorii* en la provincia de Soria. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 11:469-473, 1993.

Tringali, G., V. Intonazzo, A.M. Perna *et al.* Epidemiology of boutonneuse fever in western Sicily. Distribution and prevalence of spotted fever group rickettsial infection in dog ticks (*Rhipicephalus sanguineus*). *Am J Epidemiol* 123:721-727, 1986.

Weiss, E., J.W. Moulder. Order 1. *Rickettsiales* Gieszczykiewicz 1939. En: Krieg, N.R., J.G. Holt, eds. Vol. 1: *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1984.

Yagupsky, P., B. Wolach. Fatal Israeli spotted fever in children. *Clin Infect Dis* 17:850-853, 1993.

Zdrodovskii, P.F., E.M. Golinevich. *The Rickettsial Diseases*. Oxford: Pergamon; 1960.

FIEBRE MACULOSA DE LAS MONTAÑAS ROCOSAS

CIE-10 A77.0 Fiebre maculosa debida a *Rickettsia rickettsii*

Sinonimia. Fiebre manchada, fiebre petequial, fiebre maculosa (Brasil), tífus transmitido por garrapatas, fiebre maculosa del Nuevo Mundo.

Etiología. *Rickettsia rickettsii* (*Dermacentroxenus rickettsii*) es el microorganismo prototipo de las rickettsias de las fiebres maculosas. También es la especie más patógena de las que causan las fiebres manchadas, pero sus cepas varían en virulencia; tiene antígenos comunes a todo el grupo y antígenos especie-específicos que se pueden demostrar mediante pruebas de microinmunofluorescencia en sueros de ratón. La rickettsia penetra en la piel del hombre por una picadura de garrapata, se disemina por vía linfohemática hasta la circulación sistémica y pulmonar y allí se fija en las células endoteliales donde, luego de entrar por fagocitosis, pasa del fagocitosoma al citoplasma y, en menor grado, al núcleo, donde se multiplica por fisión binaria (Raoult y Walker, 1991).

Distribución geográfica. La enfermedad se ha encontrado en el Brasil (Minas Gerais, Rio de Janeiro y São Paulo), el oeste del Canadá, Colombia, Costa Rica, los Estados Unidos de América, México (oeste y centro) y Panamá. En los Estados Unidos la enfermedad se presenta en todo el país con excepción de los estados de Alaska, Hawaii, Maine y New Hampshire. No se ha identificado la infección fuera de las Américas.

Presentación en el hombre. Esporádica. En los Estados Unidos, donde llevan a cabo vigilancia epidemiológica de la enfermedad, se registró un promedio anual de 528 casos entre 1970 y 1973; el número de casos aumentó en el decenio de 1970. En el período de 1977 a 1980, se registraron 4.411 casos, con un promedio anual de

1.103 casos. En el decenio de 1980 disminuyó el número de casos, de 1.170 en 1981 a 603 en 1989, con una incidencia de 0,25 por 100.000 habitantes. La tasa de letalidad fue de 4,7% en 1982, y llegó a su nivel más bajo en 1989 (1,1%) (Centers for Disease Control and Prevention, 1990). En 1990 el porcentaje aumentó 7,6%, con un total de 649 enfermos (Centers for Disease Control and Prevention, 1991).

En los Estados Unidos, que es el principal país afectado, hubo un notable cambio en la distribución de la incidencia de casos desde el oeste hacia el este del territorio. De 1910 a 1930, el mayor número de casos (entre 100 y 600 por año) se presentó en el área de las Montañas Rocosas (región de la distribución de la garrapata *Dermacentor andersoni*), mientras que en la actualidad la mayor incidencia se registra en la región sur del Atlántico y en el área central del sudoeste (área de distribución de la garrapata del perro *Dermacentor variabilis*). En 1989, 224 (37,1%) de los 603 casos notificados se presentaron en la región sur del Atlántico y 100 casos (16,6%) en los estados centrales del sudoeste. El estado de Oklahoma tuvo la tasa más alta (1,9 por 100.000 habitantes), seguido por los estados de Carolina del Norte y Montana (1,8 por 100.000 habitantes) (Centers for Disease Control and Prevention, 1990). Los casos se presentan sobre todo durante la primavera y el verano, que es la época de mayor actividad de las garrapatas. De 487 casos, 63% correspondieron a hombres. La tasa más alta por edad se registró en niños de 5 a 9 años y la más baja en personas de 20 años y más (Centers for Disease Control and Prevention, 1990). La incidencia más alta se registra en los estados sudorientales y la incidencia global nacional es de 5,2 casos por 1.000.000 de habitantes. La mayor parte de los casos se presenta entre mediados de abril y mediados de septiembre, y son más frecuentes en niños y adultos jóvenes, con predominio en el sexo masculino (Bernard *et al.*, 1982). No se dispone de datos recientes sobre la incidencia de esta zoonosis en América Latina.

Presentación en los animales. En el Brasil, *R. rickettsii* se aisló del perro, la zari güeya y el conejo silvestre (*Sylvilagus* spp.). En las áreas endémicas de los Estados Unidos, el agente etiológico se aisló de muchas especies de roedores silvestres, conejos silvestres, zari güeyas y perros. La rickettsemia es de corta duración en los animales silvestres (Weiss y Moulder, 1984; Raoult y Walker, 1991).

En encuestas serológicas realizadas en los Estados Unidos se comprobó que muchas especies de mamíferos silvestres tienen anticuerpos para *R. rickettsii*. Puesto que el perro parasitado por *Dermacentor variabilis* sirve como eslabón importante en la transmisión de la infección al hombre, resulta de interés conocer su grado de exposición a las garrapatas infectadas. En varias encuestas serológicas se encontró una tasa importante de reaccionantes entre los perros de las áreas endémicas. La prevalencia más alta de serorreaccionantes se registró en Columbus, Ohio, donde 45,2% de los 73 perros examinados con la prueba de microinmunofluorescencia resultaron positivos (Smith *et al.*, 1983).

La presentación es esporádica, tanto en los perros como en el hombre. Se ha descrito un brote en un criadero de perros siberianos: en el término de cinco días se enfermaron 7 de los 12 perros alojados en una perrera provisional ubicada en un terreno de pastos altos, donde se había comprobado la presencia de garrapatas (Breitschwerdt *et al.*, 1985).

La enfermedad en el hombre. La sintomatología clínica aparece entre 2 y 14 días después de la picadura de la garrapata. La enfermedad se inicia súbitamente y

se caracteriza por fiebre, escalofríos, cefalalgia, dolores musculares, articulares y óseos. Hasta el final de la segunda semana de la enfermedad se mantiene una temperatura corporal de alrededor de 40 °C. A menudo se presentan disturbios gastrointestinales con náusea, vómito y diarrea antes de que comience la erupción cutánea (Raoult y Walker, 1991). Entre el tercero y el sexto día desde que comienza la fiebre, aparece una erupción maculosa generalizada, similar a la del sarampión, que muchas veces progresa a petequial. La erupción es el signo más característico de la enfermedad; se presenta en más de 80% de los casos y se inicia por las muñecas y los tobillos. Al término de la primera semana pueden aparecer síntomas nerviosos tales como agitación, insomnio, delirio y coma. En la segunda semana de la enfermedad se pueden presentar complicaciones circulatorias y pulmonares. Se sabe de unos 30 casos en los que la enfermedad se complicó por gangrena; muchos de esos casos requirieron la amputación de un miembro o de los dedos (Kirkland *et al.*, 1993). La convalecencia puede ser corta en los casos de pacientes tratados; en cambio, en los casos de pacientes no tratados puede durar varias semanas o meses. En la actualidad, en los Estados Unidos la letalidad por esta enfermedad se redujo de 4,5 a 1,2% de los casos (Centers for Disease Control and Prevention, 1990).

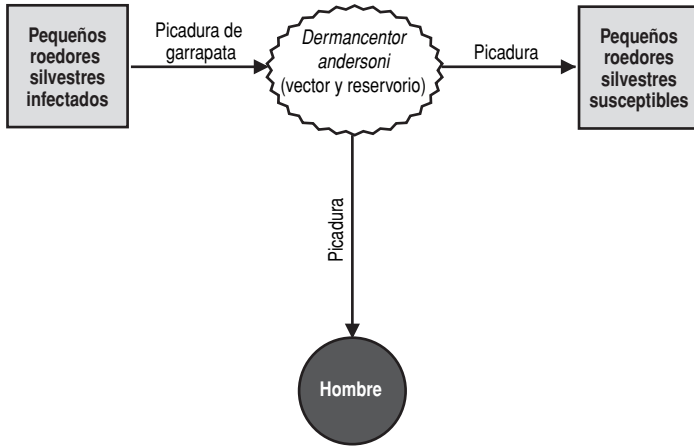
La enfermedad en los animales. En la mayoría de los huéspedes silvestres la infección no es aparente. Los perros infectados en forma experimental o natural pueden presentar síntomas clínicos. De cuatro perros diagnosticados por medio de pruebas serológicas, tres tenían temperatura alta, dolor abdominal, depresión y anorexia; en dos de ellos, se observaron síntomas adicionales como letargia y nistagmo, y en otro se observó conjuntivitis y petequias en la boca; el cuarto no manifestó sintomatología clínica. Es posible que los perros en las áreas endémicas estén expuestos a *R. rickettsii* a una edad temprana y que los anticuerpos maternos los protejan contra una forma grave de la enfermedad. En una exposición posterior se pueden inmunizar activamente y resistir una infección con manifestaciones clínicas (Lissman y Benarch, 1980).

En el brote descrito por Breitschweidt *et al.* (1985), se observaron los siguientes signos de la enfermedad: letargia, anorexia, secreción nasal y ocular, incoordinación, inyección esclerótica, fiebre, linfadenomegalia, esplenomegalia y aumento de los sonidos respiratorios. En un informe sobre cuatro casos, además de signos variados de la enfermedad, los perros desarrollaron necrosis de la piel del escroto, de la punta de la oreja, la nariz y los pezones, o de los cuatro miembros (Weiser y Green, 1989). En 11 perros cuya enfermedad se confirmó serológicamente, nueve tenían lesiones oftálmicas leves que se curaron después de administrarles oxitetraciclina por vía parenteral o tetraciclina por vía oral durante un período mínimo de dos semanas (Davidson *et al.*, 1989). Como el perro está más expuesto que el hombre a las garrapatas, puede servir de indicador de la prevalencia y ubicación de los focos de la enfermedad (Feng *et al.*, 1979).

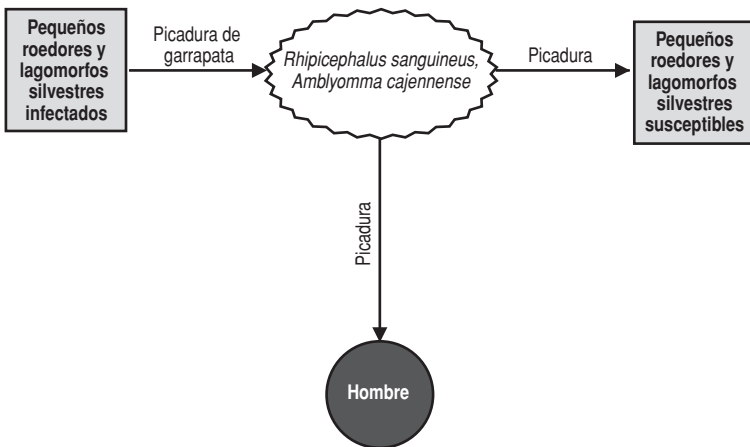
Fuente de infección y modo de transmisión (figuras 2 y 3). El reservorio natural es un complejo de garrapatas de la familia *Ixodidae*, así como pequeños mamíferos silvestres. En los Estados Unidos *Dermacentor andersoni* sirve como vector y reservorio, principalmente en la región de las Montañas Rocosas, y *D. variabilis*, la garrapata del perro, en el este y sudeste del país. En la actualidad, *D. variabilis* es mucho más importante como vector porque la mayoría de los casos humanos ocurren en la región oriental. En las áreas endémicas de América Latina el principal vec-

tor es *Amblyomma cajennense*. Esa garrapata se prende al hombre en todos los estadios de su desarrollo, mientras que *D. andersoni* y *D. variabilis* lo hacen solamente en el estado adulto. En México, *Rhipicephalus sanguineus*, la garrapata marrón del perro, es otro de los vectores. En Costa Rica se aisló el agente de *Haemaphysalis leporispalustris*, que parasita al conejo silvestre *Sylvilagus brasiliensis*. Esta garrapata

**Figura 2. Fiebre maculosa de las Montañas Rocosas.
Ciclo de transmisión en los Estados Unidos de América.**



**Figura 3. Fiebre maculosa de las Montañas Rocosas.
Ciclo de transmisión en América Latina.**



Nota: La transmisión transovárica de la *Rickettsia rickettsii* por la garrapata posiblemente pueda por sí sola perpetuar la infección.

pata tiene poca preferencia por el hombre y se estima que no juega un papel de vector para el hombre (Fuentes *et al.*, 1985).

El agente circula en los focos naturales por medio de las garrapatas que, al alimentarse sobre pequeños roedores, les transmiten la rickettsia. Las garrapatas no infectadas pueden adquirir la infección al chupar la sangre de los animales silvestres (ratones de campo, ardillas y otros). Si bien se atribuyó a los conejos silvestres (*Sylvilagus spp.*) un papel de reservorio primario, hay dudas con respecto a su eficiencia para transmitir la infección a las garrapatas (Burgdorfer *et al.*, 1980), que desempeñan un papel importante no solo como vectores biológicos, sino también como reservorios. Las garrapatas transmiten *R. rickettsii* en forma transestadial y transovárica.

La tasa de garrapatas infectadas, inclusive en áreas de alta endemicidad, es baja y varía de un año a otro. No obstante, es posible que la infección pueda mantenerse en la naturaleza solo por la transmisión transovárica. En ese caso las garrapatas serían los principales reservorios de la infección y los animales servirían para alimentarlos.

No se ha comprobado el papel de otros animales como reservorios capaces de mantener la infección en la naturaleza, pues la rickettsemia que experimentan es de corta duración. En cuanto al perro, aunque desempeña un papel muy importante en la epidemiología al llevar las garrapatas infectadas al ámbito humano, se duda que pueda infectar a las garrapatas en condiciones naturales.

El hombre se infecta por la picadura de la garrapata, que debe estar prendida al cuerpo por lo menos entre 4 y 6 horas para que ocurra el fenómeno de "reactivación" de la rickettsia (el paso del estado avirulento al virulento). Con menor frecuencia, la rickettsia puede penetrar por la piel lesionada por medio de las heces o los tejidos de la garrapata cuando se la aplasta al tratar de desprenderla.

El hombre contrae la infección al entrar en áreas infestadas por garrapatas o por intermedio de los perros que las llevan a los domicilios en las áreas suburbanas. La infección humana tiene un carácter estacional que coincide con las épocas del año de mayor actividad de las garrapatas.

Papel de los animales en la epidemiología. El hombre es un huésped accidental. El perro es un importante eslabón en la transmisión de la infección al hombre al llevar al ambiente humano las garrapatas infectadas de especies tales como *D. variabilis*, *Amblyomma cajennense* y *Rhipicephalus sanguineus*.

Diagnóstico. La confirmación de laboratorio del diagnóstico clínico se realiza mediante el aislamiento de *R. rickettsii* de la sangre del paciente durante la primera semana de fiebre y la inoculación de un triturado de coágulo de sangre en cobayos machos o en huevos embrionados. Después de cuatro a seis días de la inoculación de los cobayos, se puede hacer un examen microscópico de extensiones teñidas de la túnica vaginal. Si bien el aislamiento del agente es la prueba más fehaciente, debe reservarse solo para laboratorios de referencia y especialmente equipados con ese propósito, debido al riesgo de contaminar el ambiente y de exponer al personal a la infección.

El diagnóstico temprano es muy importante. Si se sospecha la presencia de la enfermedad por los signos clínicos y los antecedentes epidemiológicos, se debe iniciar el tratamiento enseguida sin esperar los resultados del laboratorio. La prueba de Weil-Felix está en desuso por su sensibilidad y especificidad bajas. En la actualidad,

las pruebas más empleadas son las de inmunofluorescencia indirecta y la de hemaglutinación indirecta. Las pruebas de fijación del complemento, aglutinación del látex y microaglutinación son específicas pero carecen de sensibilidad. Las pruebas se realizan con sueros obtenidos durante la enfermedad aguda y la convalecencia. Un aumento del título de cuatro veces se interpreta como positivo. A veces, el antígeno de *R. rickettsii* se puede detectar en lesiones eruptivas de la piel mediante la prueba de inmunofluorescencia directa (50-70% de sensibilidad) (Centers for Disease Control and Prevention, 1990). Con la prueba de la reacción en cadena de la polimerasa para amplificar el ADN ribosómico de *R. rickettsii*, se pudo establecer el diagnóstico en los coágulos de sangre de cuatro de cinco pacientes, pero en tres de ellos fue necesaria la reamplificación. Este hecho indica la poca sensibilidad de la prueba y su limitación en el diagnóstico clínico (Sexton *et al.*, 1994). El valor de las pruebas serológicas en el diagnóstico es limitado porque la seroconversión no puede demostrarse antes de los seis días de iniciarse la enfermedad (Clements *et al.*, 1983a).

Control. Las medidas de control incluyen la aplicación de garrapaticidas en áreas limitadas para exterminar o reducir el vector, y la protección individual mediante el uso de ropa protectora, repelentes (dietiltoluamida, dimetilftalato) y la revisión de la ropa dos veces al día para eliminar las garrapatas que no se han fijado y desprender con cuidado las que se fijaron. Es importante la aplicación de garrapaticidas residuales a los perros, perreras y viviendas, con intervalos de dos semanas. Las vacunas para proteger a las personas expuestas a riesgo alto (laboratoristas y ecólogos) han dado resultados poco satisfactorios. Se ha evaluado una vacuna mejorada, obtenida por cultivo de embrión de pollo en fibroblastos, inactivada por formol y purificada, que se aplicó a personas voluntarias. La vacuna confirió solamente una protección parcial (25% de eficacia), pero los voluntarios que se infectaron tuvieron una enfermedad más leve (Clements *et al.*, 1983b).

Bibliografía

Benenson, A.S., ed. *El control de las enfermedades transmisibles en el hombre*. 15a. ed. Informe Oficial de la Asociación Estadounidense de Salud Pública. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 1992. (Publicación Científica 538).

Bernard, K.W., C.G. Helmick, J.E. Kaplan, W.G. Winkler. Surveillance of Rocky Mountain spotted fever in the United States, 1978-1980. *J Infect Dis* 146:297-299, 1982.

Bier, O. *Bacteriología e inmunología*. 12.^a ed. São Paulo, Brasil: Melhoramentos; 1965.

Breitschwerdt, E.B., D.J. Meuten, D.H. Walker *et al.* Canine Rocky Mountain spotted fever: a kennel epizootic. *Am J Vet Res* 46:2124-2128, 1985.

Burgdorfer, W. Rocky Mountain spotted fever. En: Hubbert, W.T., W.F. McCulloch, P.R. Schnurrenberger, eds. *Diseases Transmitted from Animals to Man*. 6th ed. Springfield, Illinois: Thomas; 1975.

Burgdorfer, W., J.C. Cooney, A.J. Mavros, W.L. Jellison, C. Maser. The role of cottontail rabbits (*Sylvilagus* spp.) in the ecology of *Rickettsia rickettsii* in the United States. *Am J Trop Med Hyg* 29: 686-690, 1980.

Burgdorfer, W., K.T. Friedhoff, J.L. Lancaster, Jr. Natural history of tick-borne spotted fever in the USA. Susceptibility of small mammals to virulent *Rickettsia rickettsii*. *Bull World Health Organ* 35:149-153, 1966.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Rocky Mountain spotted fever and human ehrlichiosis—United States, 1989. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 39:281-284, 1990.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Rocky Mountain spotted fever—United States, 1990. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 40:451-453, 459, 1991.

Clements, M.L., J.S. Dumler, P. Fiset, C.L. Wisseman, Jr., M.J. Snyder, M.M. Levine. Serodiagnosis of Rocky Mountain spotted fever: comparison of IgM and IgG enzyme-linked immunosorbent assays and indirect fluorescent antibody test. *J Infect Dis* 148:876-880, 1983a.

Clements, M.L., C.L. Wisseman, Jr., T.E. Woodward, P. Fiset, J.S. Dumler, W. McNamee *et al.* Reactogenicity, immunogenicity, and efficacy of a chick embryo cell-derived vaccine for Rocky Mountain spotted fever. *J Infect Dis* 148:922-930, 1983b.

Davidson, M.G., E.B. Breitschwerdt, M.P. Nasisse, S.M. Roberts. Ocular manifestations of Rocky Mountain spotted fever. *J Am Vet Med Assoc* 194:777-781, 1989.

Feng, W.C., E.S. Murray, G.E. Rosenberg, J.M. Spielman, J.L. Waner. Natural infection of dogs on Cape Cod with *Rickettsia rickettsii*. *J Clin Microbiol* 10:322-325, 1979.

Fuentes, L., A. Calderón, L. Hun. Isolation and identification of *Rickettsia rickettsii* from the rabbit tick (*Haemaphysalis leporispalustris*) in the Atlantic zone of Costa Rica. *Am J Trop Med Hyg* 34:564-567, 1985.

Kenyon, R.H., L. S. Sammons, C.E. Pedersen, Jr. Comparison of three Rocky Mountain spotted fever vaccines. *J Clin Microbiol* 2:300-304, 1975.

Kirkland, K.B., P.K. Marcom, D.J. Sexton, J.S. Dumler, D.H. Walker. Rocky Mountain spotted fever complicated by gangrene: report of six cases and review. *Clin Infect Dis* 16:629-634, 1983.

Ley, H.L. Rocky Mountain spotted fever. En: Beeson, P.B., W. Mc Dermott, J.B. Wyngaarden, eds. *Cecil Textbook of Medicine*. 15th ed. Philadelphia: Saunders; 1979.

Lissman, B.A., J.L. Benach. Rocky Mountain spotted fever in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 176:994-995, 1980.

Murray, E.S. The spotted fevers. En: Hoepflich, P.D., ed. *Infectious diseases*. Hagerstown, Maryland: Harper & Row; 1972.

Raoult, D., D.E. Walker. *Rickettsia rickettsii* y otras rickettsias del grupo de las fiebres manchadas. En: Mandell, C.L., R.G. Douglas, Jr., J.E. Bennett, eds. Vol. 2: *Enfermedades infecciosas. Principios y práctica*. 3.^a ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1991.

Sexton, D.J., S.S. Kanj, K. Wilson *et al.* The use of a polymerase chain reaction as a diagnostic test for Rocky Mountain spotted fever. *Am J Trop Med Hyg* 50:59-63, 1994.

Smith, R.C., J.C. Gordon, S.W. Gordon, R.N. Philip. Rocky Mountain spotted fever in an urban canine population. *J Am Vet Med Assoc* 183: 1451-1453, 1983.

Weiser, I.B., C.E. Greene. Dermal necrosis associated with Rocky Mountain spotted fever in four dogs. *J Am Vet Med Assoc* 195:1756-1758, 1989.

Weiss, E., J.W. Moulder. *Rickettsiales* Gieszczykiewicz, 1939. En: Krieg, N.R., J.G. Holt, eds. Vol. 1: *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1984.

Wolff, J.W. Tick-borne rickettsioses. En: Van der Hoeden, J., ed. *Zoonoses*. Amsterdam: Elsevier; 1964.

Woodward, T.E., E.B. Jackson. Spotted fever rickettsiae. En: Horsfall, F.L., I. Tamm, eds. *Viral and Rickettsial Infections of Man*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott; 1965.

FIEBRE Q

CIE-10 A78 Fiebre Q

Sinonimia. Neumorrickettsiosis, influenza balcánica, fiebre de los mataderos.

Etiología. *Coxiella burnetii* (*Rickettsia burnetii*) se diferencia de otras rickettsias por su filtrabilidad y gran resistencia a los agentes físicos y químicos (es más resistente que la mayoría de los microorganismos no esporógenos); también porque no genera aglutininas para la prueba de Weil-Felix, no produce erupción cutánea en el hombre y puede transmitirse sin la intervención de vectores.

C. burnetii tiene forma de bacilo y su tamaño es de 0,4-1 x 0,2-0,4 micrones; para su desarrollo depende de células eucarióticas, en las que se aloja con preferencia en las fagolisosomas (y no en el citoplasma o el núcleo, como lo hacen las especies del género *Rickettsia*). Se tiñe bien con la coloración de Giménez (Weiss y Moulder, 1984). Se ha encontrado que posee varios plásmidos diferentes, pero su función es aún desconocida.

C. burnetii se ha mostrado muy pleomórfica durante su multiplicación dentro de las fagolisosomas de la célula huésped que parasita. Mediante el microscopio electrónico se pueden distinguir dos formas diferentes: una grande bacilar y otra cocoide, de densidad electrónica más alta, que se origina de la primera (McCaul y Williams, 1981). Una tercera forma se detecta en las células grandes después de pasajes por huevos embrionados o en cultivos celulares BGM, cuando se mantienen en condiciones subóptimas de temperatura o sin agregar un medio nuevo. Estas formas pequeñas y de muy alta densidad serían similares a las esporas (Aitken *et al.*, 1987). La morfogénesis es comparable, pero no idéntica, a la diferenciación celular de la formación de endosporas. Las formas pequeñas serían las responsables de la gran resistencia del agente de la fiebre Q a los factores ambientales y a muchos desinfectantes.

Se reconocen dos fases antigénicas (I y II), que son similares a la variación S a R de las salmonelas o brucelas. En el organismo de los animales o de las garrapatas, *C. burnetii* se encuentra en la fase I; luego, después de varios pasajes en huevos embrionados (saco vitelino) pasa a la fase II, que es avirulenta. Esta variación antigénica tiene importancia para el diagnóstico y la profilaxis.

Distribución geográfica. Mundial. La infección es endémica en muchas áreas y se ha comprobado por lo menos en 51 países. Aunque anteriormente se creyó que los países Nórdicos estaban libres de la fiebre Q y que los pocos casos que se presentaron eran importados, la enfermedad se reconoció como endémica en Suecia en los años noventa.

Presentación en el hombre. La fiebre Q se presenta en forma de casos esporádicos o de brotes. La infección humana es muchas veces asintomática, pero cuando se presenta en forma leve puede confundirse con otras enfermedades febriles. Por esa razón, los casos esporádicos escapan muchas veces al diagnóstico y se desconoce la verdadera incidencia de la enfermedad. El uso indiscriminado de antibióticos en pacientes febriles dificulta la identificación clínica de la fiebre Q y de otras rickettsiosis y bacteriosis. En Australia, considerada como área endémica, se presentaron cerca de 2.000 casos comprobados entre 1979 y 1980 (Hunt *et al.*, 1983). En el

Reino Unido aparecen anualmente por lo menos 100 casos confirmados por el laboratorio (Heard *et al.*, 1985).

En mataderos y en plantas de procesamiento de lana se han producido varios brotes epidémicos. En Uruguay, en 1976, se produjo un importante brote epidémico en una planta frigorífica: en el transcurso de un mes se enfermaron 310 personas de un total de 630 operarios y personal de inspección veterinaria. La mayor concentración de casos se produjo en el sector de la molienda de huesos y recolección de desechos tales como placentas, fetos y vísceras. El brote se atribuyó a los aerosoles originados probablemente por la manipulación de placentas y líquido amniótico. En agosto y octubre de 1981 y durante 1984 se produjeron tres brotes nuevos aparentemente en el mismo frigorífico con 25, 17 y 46 casos, respectivamente. El mayor número de enfermos trabajaba en las secciones de desosado y faena (Ortiz Molina *et al.*, 1987). Según los autores recién mencionados, desde 1976 se produjeron en el Uruguay 15 nuevos brotes en establecimientos de faena, sobre todo de bovinos. En diferentes partes del mundo se siguen manifestando brotes epidémicos entre obreros de mataderos. En la provincia de Quebec, Canadá, en el decenio de 1950 se produjo un brote que afectó a 62 empleados (36,5% del personal total) en 18 días (Pavlanis *et al.*, 1958. Cit. en Lang, 1980). En Australia se enfermaron 110 obreros de un matadero rural donde se faenaban cabras (Buckley, 1980), y en Rumania contrajeron la infección 149 operarios de un matadero municipal (Blidaru *et al.*, 1982).

Otros grupos expuestos son los obreros pecuarios y los habitantes de fincas dedicadas a la cría de ganado bovino, ovino y caprino. En una cooperativa de explotación lechera en Rumania, durante la época de las pariciones se produjo un brote súbito que afectó a 45 personas. La fuente de infección se atribuyó a las vacas adquiridas en diferentes lugares para fundar una nueva unidad lechera (Blidaru *et al.*, 1980). Los brotes de fiebre Q en institutos científicos que usan ovinos como modelos para el estudio de enfermedades humanas, constituyen un hecho epidemiológico relativamente nuevo. Si bien en 1969 y 1971 ocurrieron brotes en dos universidades, en fechas más recientes se conocieron cuatro brotes que afectaron a muchas personas, gran parte de las cuales no trabajaban directamente con los animales (Spinelli *et al.*, 1981; Meiklejohn, *et al.*, 1981; Hall *et al.*, 1982). En 1992 se presentaron 86 casos de fiebre Q en Berlín, Alemania, principalmente entre el personal y los estudiantes de una clínica veterinaria. La fuente de infección estuvo constituida por los ovinos que trajeron a la clínica con síntomas inespecíficos. Ese fue el mayor brote de los últimos 28 años en Alemania (Schneider *et al.*, 1993). También se registró un brote en un instituto de patología humana de una universidad alemana, cuando se practicó la autopsia de un paciente: se enfermaron todos los que tomaron parte en la autopsia y otras siete personas que trabajaban en diferentes edificios (Gerth *et al.*, 1982). Durante la Segunda Guerra Mundial se produjeron numerosas epidemias de fiebre Q, de mayor o menor extensión, entre las tropas alemanas y aliadas ubicadas en el sur y el sudeste de Europa. En los años de la posguerra también se produjeron importantes epidemias con 2.000 casos confirmados entre la población civil de Alemania; en Italia, se estimó que hubo 20.000 casos en dos años (Babudieri, 1959).

Cientos de casos serológicamente confirmados de fiebre Q se han notificado en Bulgaria desde el comienzo de los años noventa. Se piensa que el aumento del número de casos está vinculado a que se triplicó el número de caprinos en el país y al mayor contacto entre los animales y sus dueños, así como al mayor consumo de la leche cruda de caprinos y sus productos (Serbezov *et al.*, 1999). En un estudio

retrospectivo realizado en Francia, Raoult *et al.* (2000) registraron 1.070 casos agudos y 313 casos crónicos de fiebre Q.

Además de los bovinos, ovinos y caprinos, que son las principales fuentes de infección para el hombre, también las gatas parturientas y sus gatos recién nacidos pueden causar brotes. En el Canadá se registró un brote en un taller de reparación de camiones, en el que se enfermaron 16 de los 32 obreros y empleados. Uno de los empleados tenía en el taller una gata que parió gatitos dos semanas antes de enfermarse el dueño del animal. La esposa y el hijo del dueño del gato también se enfermaron. Los autores suponen que el brote se debió a la ropa contaminada de ese empleado (Marrie *et al.*, 1989).

Se han presentado brotes epidémicos sin que hubiera contacto directo con animales o sus vísceras. En Suiza, en el otoño de 1983, se presentó un brote con 415 casos confirmados de fiebre Q aguda (21% de la población de las aldeas), a lo largo de la ruta por la que descendieron 12 hatos de 850 a 900 animales cada uno, provenientes de las pasturas alpinas al valle. Cinco de los hatos tuvieron tasas de seropositividad de 46 a 93%. La transmisión al hombre se produjo por inhalación del polvo del camino que, seguramente, estaba contaminado con excretas de los animales (Dupuis *et al.*, 1987). Por su alta resistencia, el agente puede ocasionar un brote a gran distancia. En Suiza se enfermaron 19 obreros de un taller que desempaquetaron una máquina embalada con paja contaminada procedente de los Estados Unidos (Stoker, 1955). Un caso similar ocurrió entre los estudiantes de una escuela de arte de Gran Bretaña que desempaquetaron esculturas envueltas en paja (Harvey *et al.*, 1951). Otro caso de transmisión indirecta se registró entre el personal de la fuerza aérea de Gran Bretaña, que limpió un galpón donde antes se habían alojado ovinos (Holland *et al.*, 1958).

Presentación en los animales. La infección se ha comprobado en casi todas las especies de animales domésticos y en muchas de animales silvestres, incluidas las aves. En la India, el agente se aisló también de anfibios (Kumar y Yadav, 1981) y de un pitón. Desde el punto de vista de la salud pública, las especies más importantes como fuente de infección para el hombre son los bovinos, ovinos y caprinos.

En las encuestas serológicas efectuadas en algunas áreas endémicas se ha comprobado una apreciable proporción de reaccionantes entre la población bovina, caprina y ovina. En un estudio seroepidemiológico realizado en Colombia, 57% de 482 vacas lecheras tenían anticuerpos a la prueba de fijación del complemento (Lorbacher y Suárez, 1975). En California, Estados Unidos, se examinaron muestras de 2.097 ovinos y 1.475 caprinos de varias procedencias con pruebas serológicas; se encontró 24 y 57% de animales reaccionantes en las dos especies, respectivamente (Ruppaner *et al.*, 1982). En Francia, se ha comprobado mediante encuestas serológicas que en algunos departamentos la prevalencia de reaccionantes es de 15% en los bovinos y 20% en los ovinos y caprinos. En Ontario, Canadá, entre 1964 y 1984 se notó un gran aumento de la infección en el ganado lechero: mientras en la primera encuesta de 1964 la prevalencia serológica de los rebaños reaccionantes fue de 2,4%, en 1984 fue de 67% (Lang, 1989). De 103 hatos de ovinos en Ontario, 22 tenían uno o más reaccionantes serológicos (Lang *et al.*, 1991).

En la provincia del Nilo Superior, en el sur del Sudán, donde se había encontrado anteriormente una prevalencia de 39% de reaccionantes serológicos en la población humana, se realizó una encuesta serológica en las especies animales; se encontró

que 40,4% de 52 sueros de ganado bovino, 53% de 42 sueros de caprinos y 62,5% de 32 sueros de ovinos eran positivos (Reinthal *et al.*, 1988). En New Brunswick y Prince Edward Island, Canadá, se realizó una encuesta en gatos pues se cree que esos animales pueden tener importancia en la transmisión de *C. burnetii* al hombre. En New Brunswick, 19,2% de 104 gatos y en Prince Edward Island 6,2% de 97 gatos dieron reacciones positivas en la prueba de microinmunofluorescencia (Higgins y Marrie, 1990).

El hallazgo de anticuerpos para *C. burnetii* en los animales silvestres también es frecuente. De 759 roedores pertenecientes a 15 especies examinados por la prueba de microaglutinación, 3% fueron seropositivos, y 20% de 538 aves de vida libre resultaron reaccionantes (Riemann *et al.*, 1979). En la India, 1,2% de 342 aves y 14,3% de 91 animales silvestres terrestres resultaron reaccionantes (Yadav y Sethi, 1980). En el Parque Nacional de Bialowieza, Polonia, se examinaron 47 uros (bóvidos silvestres) con la prueba de microaglutinación y 76,5% resultaron reaccionantes. De 39 personas que trabajan en la selva, 10,2% también resultaron positivas (Ciecierski *et al.*, 1988).

La enfermedad en el hombre. El período de incubación dura de dos semanas a 39 días, con un promedio de 20 días. La enfermedad se instala bruscamente con fiebre, escalofríos, sudoración profusa, malestar, anorexia, mialgias y, a veces, náuseas y vómitos. La fiebre es remitente y suele durar entre 9 y 14 días. Un síntoma prominente de la enfermedad es una intensa cefalalgia y es frecuente el dolor retroorbital. En cerca de la mitad de los pacientes se descubre neumonitis en la radiografía, con tos leve, expectoración escasa y, a veces, dolor torácico. Cerca de 50% de los pacientes presentan trastornos gastrointestinales tales como náusea, vómito y diarrea. También se puede presentar hepatitis aguda. En contraposición a las demás rickettsiosis, en la fiebre Q no se observa erupción cutánea. La severidad de la enfermedad es variable, pero resulta benigna en la mayoría de los casos. Muchas infecciones humanas pasan desapercibidas por su forma leve o inaparente. La fiebre Q raramente ataca a los niños menores de 10 años. Sin embargo, en 1985 en los Países Bajos se describieron 18 casos en niños menores de 3 años en un lapso de 16 meses (Richardus *et al.*, 1985). La enfermedad es más seria en las personas mayores de 40 años. La letalidad es inferior a 1%. Un estudio retrospectivo de enfermos de fiebre Q en Francia (1.070 casos agudos entre 1985 y 1998) encontró que diferentes formas clínicas de la fiebre Q aguda estaban asociadas con diferentes características de los pacientes. La fiebre aislada se presentó con mayor frecuencia en las mujeres; la hepatitis, en los pacientes más jóvenes, y la neumonía, en los pacientes mayores o inmunodeficientes (Raoult *et al.*, 2000).

Cuando la enfermedad toma un curso crónico, afecta sobre todo al sistema cardiovascular. En Gran Bretaña, de 839 casos confirmados de fiebre Q, 92 (11%) presentaron endocarditis y 10, una afección hepática (Palmer y Young, 1982). De los 313 enfermos crónicos de fiebre Q en el estudio retrospectivo realizado en Francia, 259 tuvieron endocarditis; la mayoría de los pacientes tenían una valvulopatía previa (Raoult *et al.*, 2000). La endocarditis es la complicación más grave de la enfermedad, muchas veces mortal. Con mayor frecuencia ocurre entre los adultos, y los hombres son afectados con mayor frecuencia que las mujeres. La endocarditis se instala lentamente y generalmente se presenta entre 1 y 20 años después de la enfermedad aguda. Saweyer *et al.* (1987) resumen las características de 28 casos de varios países: 89% de los pacientes tenían antecedentes de una enfermedad valvu-

lar; la válvula aórtica sola fue el asiento de 46% de 28 casos; los signos clínicos fueron fiebre (86%), hepatomegalia (60%), esplenomegalia (68%) y hematuria microscópica (80%). En un estudio se estimó que el riesgo de contraer endocarditis es de 39% entre los pacientes de fiebre Q con defectos valvulares (Fenollar *et al.*, 2001).

La mayor parte de los casos de enfermedad aguda se cura espontáneamente pero, ante la posibilidad de que pase a un estado crónico es aconsejable el tratamiento, que consiste principalmente en la administración de la tetraciclina o uno de sus derivados, en particular la doxiciclina por dos a tres semanas (Chin, 2000). Para el tratamiento de la fiebre Q crónica se han intentado varios regímenes, tales como tetraciclina combinada con trimetoprim-sulfametoxazol y rifampicina con doxiciclina. El tratamiento debe prolongarse durante varios años.

La enfermedad en los animales. Por regla general, la infección en los animales domésticos pasa clínicamente desapercibida. En los rumiantes, después de invadir el torrente sanguíneo *C. burnetii* se localiza en las glándulas mamarias, los ganglios supramamarios y la placenta. Muchas vacas se liberan de la infección después de algunos meses; en cambio, otras se convierten en portadoras con localización mamaria y eliminan el agente durante numerosas lactancias. Durante las pariciones se elimina un número muy grande de rickettsias junto con la placenta y, en menor cantidad, con el líquido amniótico, las heces y la orina. La gran resistencia del agente a los factores ambientales asegura su persistencia en el medio, como también la infección de nuevos animales susceptibles y del hombre. La activación de la infección durante las pariciones, con eliminación copiosa del agente por varias secreciones y excreciones, explica por qué muchos brotes esporádicos en el hombre coinciden con esa época. Generalmente, ni la producción de leche ni el desarrollo del feto o del animal recién nacido resultan afectados por la infección.

En Chipre, durante el conflicto que azotó la isla en 1974, en ovejas y cabras se presentó una epizootia de abortos relacionada con la fiebre Q. Se registraron 21 brotes de abortos entre esos animales, todos en el sudeste del país, y como corolario de la infección animal hubo 78 casos de fiebre Q entre los soldados británicos. Es muy probable que la gran aglomeración del ganado en esa parte de la isla y la falta de alimentación adecuada hayan sido las causas coadyuvantes en los abortos (Crowther y Spicer, 1976). En los Estados Unidos, los abortos de animales domésticos se asocian raramente con la infección por *C. burnetii* y se ha observado que las vacas lecheras con placentas muy infectadas paren terneros normales. En Europa, en cambio, especialmente en Francia, este agente se considera responsable de 2 a 7% de los abortos bovinos y de una proporción similar en los ovinos. Hasta ahora no se ha podido explicar esa diferencia entre los Estados Unidos y Europa.

En el Canadá se describió un brote de abortos en un hato de cabras que ocurrió entre enero y abril de 1992. Los fetos parecían normales y la lesión más notable era una placentitis purulenta entre los cotiledones; abortaron 11 de las 33 cabras preñadas. Se aisló *C. burnetii* y 34 de las 40 hembras adultas fueron reaccionantes a la prueba de ELISA. La investigación epidemiológica para conocer el origen de la infección permitió saber que 8 de las 11 cabras que abortaron habían estado en una feria ganadera. Por lo menos seis personas se enfermaron de fiebre Q durante los 12 meses posteriores a la feria (Sanford *et al.*, 1993). También en el Canadá, se ha notado un aumento en la tasa de abortos y mortinatos en ungulados domésticos infectados (Marrie, 1990) y es posible que eso ocurra también en otros países.

Poco se sabe del curso natural de la infección en los animales silvestres.

Fuente de infección y modo de transmisión (figuras 4 y 5). Se pueden distinguir dos ciclos de la infección en la naturaleza: uno en animales domésticos (principalmente bovinos, ovinos y caprinos) y otro constituido por focos naturales donde el agente circula entre los animales silvestres y sus ectoparásitos, sobre todo garrapatas.

Se han encontrado infectadas muchas especies de animales silvestres, entre ellas marsupiales, roedores y lagomorfos. Asimismo, se ha comprobado la infección natural en más de 40 especies de garrapatas de las familias *Ixodidae* y *Argasidae* y también en otros artrópodos que se alimentan sobre animales. Aunque estén infectadas, no todas las especies de garrapatas pueden funcionar como vectores y transmitir la infección a los vertebrados.

La relación entre los dos ciclos, el de los focos naturales y el de los animales domésticos, no está bien estudiada. Hay indicios de que los animales domésticos pueden contraer la infección a través de garrapatas infectadas procedentes de esos focos. Sin embargo, la infección de los animales domésticos no depende de ese mecanismo, pues la misma puede perpetuarse con independencia de los focos naturales. El modo de transmisión de la infección más común entre los animales domésticos es la vía aerógena, mediante los aerosoles formados por polvo contaminado con material de placenta, líquido amniótico y excretas de animales infectados. La placenta de los animales infectados puede contener 10⁹g del agente causal, que puede ser transportado grandes distancias por material inerte (véase Presentación en el hombre para información sobre otros brotes). Debido a su gran resistencia, el agente puede aislarse del suelo hasta seis meses después de que los animales infectados hayan salido del área. Al incorporar un animal infectado a un rebaño indemne se originan nuevos focos de infección.

La principal fuente de infección para el hombre son los animales domésticos o sus productos (cueros y lana) contaminados. En los mataderos se originan aerosoles al manipular fetos, placentas, úteros, o piel y lana. El modo preponderante de transmi-

Figura 4. Fiebre Q. Ciclo silvestre de transmisión.

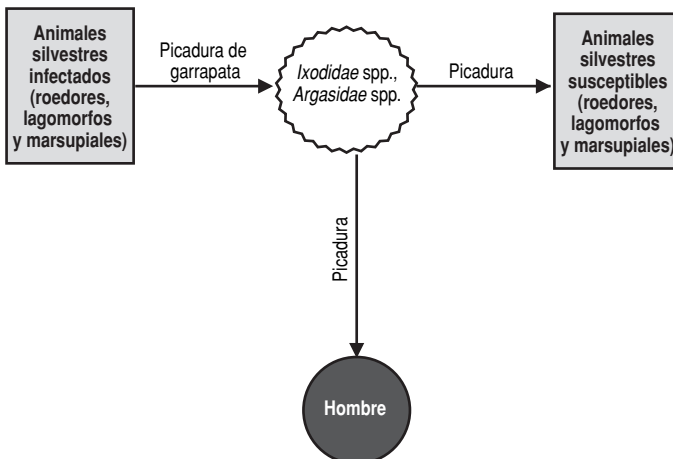
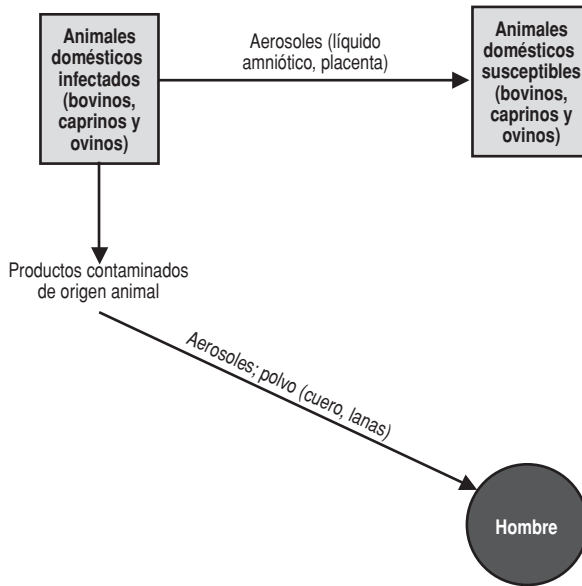


Figura 5. Fiebre Q. Ciclo doméstico de transmisión.

sión es por aerosoles. Las personas más afectadas son las que por su ocupación o residencia están cerca de animales infectados o de sus productos. Si bien el agente se elimina en la leche, se han registrado pocos casos de infección humana por ingestión de ese producto. Aparentemente, el hombre puede infectarse por vía digestiva, pero la infección rara vez es clínicamente aparente, probablemente debido al título alto de anticuerpos de la leche. Aunque el hombre puede adquirir la infección al penetrar en un foco natural y ser picado por una garrapata infectada, esos casos son raros.

Papel de los animales en la epidemiología. La transmisión interhumana es rara. Sin embargo, se conoce un brote, con 38 casos, que se produjo en un hospital de Francfort, Alemania. El mismo se debió a la infección de un miembro del personal que trabajaba con *C. burnetii*, microorganismo que se aisló de su esputo. Otro episodio similar se registró en una sala de autopsias.

Por regla general, el hombre adquiere la infección de los animales domésticos. La fiebre Q es una zoonosis.

Diagnóstico. Como hay pocos laboratorios con instalaciones y equipos adecuados para trabajar sin riesgo en el aislamiento de *C. burnetii*, es preferible recurrir a pruebas serológicas. El diagnóstico se basa sobre la diferencia de los títulos en la muestra obtenida durante el período agudo y en la fase de convalecencia. Para la serología es necesario tomar en cuenta la variación de fases. Las cepas de *C. burnetii* que se aislaron recientemente o se mantuvieron por pasajes en animales de laboratorio se encuentran en la fase I; después de un número variable de pasajes en huevos embrionados, esas cepas pasan a la fase II. Las pruebas más usadas son las de fijación del

complemento y la de inmunofluorescencia indirecta. En estudios comparativos se ha podido establecer que los títulos máximos se alcanzan con la prueba de fijación del complemento a los tres meses; con la prueba de inmunofluorescencia indirecta esos títulos se alcanzan al mes o dos y se mantienen por lo menos un año. La prueba de fijación del complemento tiene la desventaja de que, con alguna frecuencia, se presentan sueros anticomplementarios; ello no ocurre con la prueba de inmunofluorescencia indirecta. Esta prueba es versátil porque permite distinguir varios isotipos de inmunoglobulinas. La IgM específica indica una infección reciente y se puede detectar a la segunda semana del inicio de la enfermedad. Sin embargo, se debe tomar la precaución de remover el factor reumatoide antes de ejecutar la prueba (Sawyer *et al.*, 1987). Los títulos altos de la IgA y la IgG contra el antígeno de la fase I indican una enfermedad crónica (endocarditis) (Aitken *et al.*, 1987).

La prueba de fijación del complemento con antígeno en la fase II detecta la infección en la segunda semana de la enfermedad en 65% de los pacientes y alrededor de la cuarta semana en 90% de ellos. Cuando no se presentan complicaciones, los pacientes raramente reaccionan a la prueba de fijación del complemento con antígeno en fase I. En cambio, en los casos de endocarditis los títulos de esta fase son altos; por lo tanto, esta prueba en la fase I es de utilidad en la convalecencia para descubrir posibles complicaciones.

Se dispone de varias pruebas de aglutinación: aglutinación estándar, aglutinación microscópica, aglutinación-resuspensión y aglutinación capilar. En cerca de 50% de los pacientes se puede demostrar la presencia de aglutininas al final de la primera semana de la enfermedad, y en 92% de los pacientes en la segunda semana. La prueba de aglutinación capilar de Luoto, para la que se utiliza el antígeno en fase I teñido con hematoxilina, es útil para las investigaciones de epizootias porque puede usarse para muestras de leche. Cuando no se dispone de suero del período agudo de la enfermedad para comprobar la seroconversión por comparación con el suero de la convalecencia, puede ser útil la prueba de inmunofluorescencia indirecta para los anticuerpos de la IgM con antígenos de la fase I y II. En un ensayo realizado en Australia se observó que todos los pacientes con fiebre Q resultaban positivos alrededor de dos semanas después de iniciarse la enfermedad; de esa manera, se pudo efectuar el diagnóstico con una sola muestra de suero (Hunt *et al.*, 1983).

El aislamiento del agente se puede lograr con sangre febril, a veces con esputos y orina del hombre, y también con materiales tales como leche, placentas y líquido amniótico de animales. Esos materiales se inoculan en animales de laboratorio (cobayos y ratones) y en huevos embrionados. Como ya se advirtió, el aislamiento solo debe realizarse en laboratorios que cuenten con dispositivos y aparatos de alta seguridad.

Control. Para proteger a los grupos ocupacionales expuestos a riesgo alto, tales como personal de laboratorio, obreros de mataderos y de barracas de lana, y obreros pecuarios, así como a pacientes con prótesis valvular del corazón y personas inmunodeficientes, se han desarrollado varios tipos de vacuna, una de las cuales se evaluó en voluntarios con buenos resultados (Ascher *et al.*, 1983). La vacuna más conocida es la de células enteras, inactivadas por formol. La misma se elabora con antígenos de la fase I, que tienen un poder de protección mucho mayor que los de la fase II. El inconveniente de usar vacunas de células enteras en la fase I es que causan efectos secundarios indeseables; por ejemplo, eritema local, induración, granulomas, abscesos estériles y reacciones sistémicas en personas que previamente estu-

vieron expuestas a la infección por *C. burnetii*. La vacuna se encuentra aún en experimentación. Para obviar este inconveniente, se elaboró una vacuna de un residuo (CMR), obtenida tratando células de la fase I con cloroformo-etanol (Williams, *et al.*, 1992). La vacuna de células enteras no debe emplearse en personas con una reacción serológica o cutánea positiva. Esta vacuna y la de residuo de extracción con cloroformo-etanol (CMR) no se encuentran en el comercio, pero se pueden obtener en los Estados Unidos solo para fines experimentales.

En Australia, durante el período de 1981 a 1984 se aplicó la vacuna formulada de células enteras a 4.000 obreros de mataderos y a grupos relacionados con ellos. Las reacciones colaterales observadas fueron eritema y dolor en el punto de inoculación y, a veces, dolor de cabeza transitorio. La protección conferida por la vacuna fue muy satisfactoria y de cinco años de duración. Se observaron ocho casos de fiebre Q, pero todos en personas vacunadas mientras se encontraban en el período de incubación, antes de que la inmunidad tuviera tiempo de establecerse. Por otra parte, hubo 97 casos en personas no vacunadas (Marmion *et al.*, 1990). En tres mataderos de Queensland, Australia, se efectuó un ensayo doble ciego al azar: se administró la vacuna formulada a 98 personas y la vacuna contra la influenza a 102 personas. Después de 15 meses se produjeron 7 casos en el grupo vacunado contra la influenza y ninguno del grupo vacunado contra la fiebre Q (Shapiro *et al.*, 1990). En Australia se autorizó una vacuna contra la fiebre Q.

Las ovejas que se usan en la experimentación deben someterse a pruebas serológicas antes de ser aceptadas en los institutos de investigación. Las medidas dirigidas contra la infección del reservorio animal (animales domésticos) son difíciles de aplicar porque la fiebre Q no ocasiona pérdidas económicas aparentes y los ganaderos suelen mostrarse reacios a invertir en profilaxis. Cuando es practicable, se recomienda separar a la hembra antes de la parición y enterrar o incinerar las placentas y envolturas fetales.

No se debe consumir leche cruda.

Bibliografía

- Adesiyun, A.A., A.G. Jagun, J.K. Kwaga, L.B. Tekdek. Shedding of *Coxiella burnetii* in milk by Nigerian dairy and dual purposes cows. *Int J Zoonoses* 12:1-5, 1985.
- Aitken, I.D., K. Bogel, E. Cracea *et al.* Q fever in Europe: current aspects of aetiology, epidemiology, human infection, diagnosis and therapy. *Infection* 15:323-327, 1987.
- Ascher, M.S., M.A. Berman, R. Ruppner. Initial clinical and immunologic evaluation of a new phase I Q fever vaccine and skin test in humans. *J Infect Dis* 148:214-222, 1983.
- Babudieri, B. Q fever: a zoonosis. *Adv Vet Sci* 5:81-182, 1959.
- Bell, J.F. Q (Query) fever. En: Davis, J.W., L.H. Karstad, D.O. Trainer, eds. *Infectious Diseases of Wild Mammals*. Ames: Iowa State University Press; 1970.
- Blidaru, I., N. Lamba, C. Petrescu, C. Drumea, M. Ghica, Gh. Matescu *et al.* Episod de febra Q intr-un abator municipal. *Bacteriol Virusol Parazitol Epidemiol* 27:179-184, 1982.
- Blidaru, I., C. Petrescu, M. Stan, I. Radu, D. Luta, N. Lamba *et al.* Clinico-epidemiological considerations on an outbreak of Q fever in the Arges region. *Bacteriol Virusol Parazitol Epidemiol* 25:171-174, 1980.
- Buckley, B. Q fever epidemic in Victorian general practice. *Med J Aust* 1:593-595, 1980.
- Burgdorfer, W. Q fever. En: Hubbert, W.T., W.F. McCulloch, P.R. Schnurrenberger, eds. *Diseases Transmitted from Animals to Man*. 6th ed. Springfield, Illinois: Thomas; 1975.

Chin, J.C., ed. *Control of communicable diseases in man*. 17th ed. An official report of the American Public Health Association. Washington, D.C.: American Public Health Association; 2000.

Ciecierski, H., K. Anusz, K. Borko *et al*. Ocurrencia de anticuerpos contra *Coxiella burnetii* en animales silvestres en focos naturales de fiebre Q, 1985-1988. *Med Wet* 44:652-654, 1988.

Crowth, R.W., A.J. Spicer. Abortion in sheep and goats in Cyprus caused by *Coxiella burnetii*. *Vet Rec* 99:29-30, 1976.

Dupuis, G., J. Petite, O. Peter, M. Vouilloz. An important outbreak of human Q fever in a Swiss Alpine valley. *Int J Epidemiol* 16:282-287, 1987.

Evenchik, Z. Q fever. En: Van der Hoeden, J., ed. *Zoonoses*. Amsterdam: Elsevier; 1964.

Fiset, P., R.A. Ormsbee. The antibody response to antigens of *Coxiella burnetii*. *Zbl Bakt Abt I Orig* 206:321-329, 1968.

Fenollar, F., P.E. Fournier, M.P. Carrieri, G. Habib, T. Messana, D. Raoult. Risk factors and prevention of Q fever endocarditis. *Clin Infec Dis* 33(3):312-316, 2001.

Gerth, H.J., U. Leidig, T. Riemenschneider. Q fever epidemic in an institute of human pathology. *Dtsch Med Wochenschr* 107:1391-1395, 1982.

Giroud, P., M. Capponi. *La Fièvre Q ou Maladie de Derrick et Burnet*. Paris: Flammarion; 1966.

Hall, C.J., S.J. Richmond, E.O. Caul, N.H. Pierce, I.A. Silver. Laboratory outbreak of Q fever acquired from sheep. *Lancet* 1:1004-1006, 1982.

Harvey, M.S., G.B. Forbes, B.P. Marmion. An outbreak of Q fever in East Kent. *Lancet* 2:1152-1157, 1951.

Heard, S.R., C.J. Ronalds, R.B. Heath. *Coxiella burnetii* infection in immunocompromised patients. *J Infect* 11:15-18, 1985.

Higgins, D., T.J. Marrie. Seroepidemiology of Q fever among cats in New Brunswick and Prince Edward Island. *Ann NY Acad Sci* 590:271-274, 1990.

Holland, W.W., K.E.K. Rowson, C.E.D. Taylor *et al*. Q fever in the RAF in Great Britain in 1958. *Br Med J* 1:387-390, 1960.

Hunt, J.G., P.R. Field, A.M. Murphy. Immunoglobulin response to *Coxiella burnetii* (Q fever): single-serum diagnosis of acute infection, using an immunofluorescence technique. *Infect Immun* 39:977-981, 1983.

Kosatsky, T. Household outbreak of Q-fever pneumonia related to a parturient cat. *Lancet* 2:1447-1449, 1984.

Kumar, S., M.P. Yadav. Note on coxiellosis (*Coxiella burnetii*) infection in amphibians. *Ind J Anim Sci* 51:390-391, 1981.

Lang, G.H. Q fever: an emerging public health concern in Canada. *Can J Vet Res* 53:1-6, 1989.

Lang, G.H., D. Waltner-Toews, P. Menzies. The seroprevalence of coxiellosis (Q fever) in Ontario sheep flocks. *Can J Vet Res* 55:139-142, 1991.

Ley, H.L. Q Fever. En: Beeson, P.B., W. McDermott, J.B. Wyngaarden, eds. *Cecil Textbook of Medicine*. 15th ed. Philadelphia: Saunders; 1979.

Lorbacher, H., J.B. Suárez. Fiebre Q en Antioquia. *Antioquia Med* 25:37-42, 1975.

Lumio, J., K. Penttinen, T. Pattersson. Q fever in Finland: clinical, immunological and epidemiological findings. *Scand J Infect Dis* 13:17-21, 1981.

Marmion, B.P., R.A. Ormsbee, M. Kyrkou *et al*. Vaccine prophylaxis of abattoir-associated Q fever: eight years' experience in Australian abattoirs. *Epidemiol Infect* 104:275-287, 1990.

Marrie, T.J. Q fever- a review. *Can Vet J* 31:555-563, 1990.

Marrie, T.J., D. Langille, V. Papukna, L. Yates. Truckin' pneumonia—an outbreak of Q fever in a truck repair plant probably due to aerosols from clothing contaminated by contact with newborn kittens. *Epidemiol Infect* 102:119-127, 1989.

McCaul, T.F., J.C. Williams. Developmental cycle of *Coxiella burnetii*: structure and morphogenesis of vegetative and sporogenic differentiations. *J Bacteriol* 147:1063-1076, 1981.

Meiklejohn, G., L.G. Reimer, P.S. Graves, C. Helmick. Cryptic epidemic of Q fever in a medical school. *J Infect Dis* 144:107-113, 1981.

Ormsbee, R.A. Q fever rickettsia. En: Horsfall, F.L., I. Tamm, eds. *Viral and Rickettsial Infections of Man*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott; 1965.

Ormsbee, R.A., E.J. Bell, D.B. Lackman, G. Tallent. The influence of phase on the protective potency of Q fever vaccine. *J Immunol* 92:404-412, 1964.

Ortiz Molina, H., R.M. Caffarena, R.E. Somma Moreira. Fiebre Q: tres brotes en un frigorífico del Uruguay. *Vet Argentina* 4(31):58-63, 1987.

Palmer, S.R., S.E. Young. Q-fever endocarditis in England and Wales, 1975-81. *Lancet* 2:1448-1449, 1982.

Pavilanis, V., L. Duval, A.R. Foley, M. L'Heureux. An epidemic of Q fever at Princeville, Quebec. *Can J Public Health* 49:520-529, 1958. Citado en: Lang, G.H. Q fever: an emerging public health concern in Canada. *Can J Vet Res* 53:1-6, 1989.

Quignard, H., M.F. Geral, J.L. Pellerin, A. Milon, R. Lautie. La fièvre Q chez les petits ruminants. Enquête épidémiologique dans la région Midi-pyrénées. *Rev Med Vet* 133:413-422, 1982.

Raoult, D., H. Tissot-Dupont, C. Foucault, J. Gouvernet, P.E. Fournier, E. Bernit *et al.* Q fever 1985-1998. Clinical and epidemiologic features of 1,383 infections. *Medicine* 79(2):124-125, 2000.

Reinthal, F.F., F. Mascher, W. Sixl, C.H. Arbesser. Incidence of Q fever among cattle, sheep and goats in the Upper Nile province in southern Sudan. *Vet Rec* 122:137, 1988.

Richardus, J.H. A.M. Dumas, J. Huisman, G.J. Schaap. Q fever in infancy: a review of 18 cases. *Pediatr Infect Dis* 4:369-373, 1985.

Riemann, H.P., D.E. Behymer, C.E. Franti, C. Crabb, R.G. Schwab. Survey of Q-fever agglutinins in birds and small rodents in Northern California, 1975-76. *J Wildl Dis* 15:515-523, 1979.

Ruppanner, R., D. Brooks, C.E. Franti, D.E. Behymer, D. Morrish, J. Spinelli. Q fever hazards from sheep and goats used in research. *Arch Environ Health* 37:103-110, 1982.

Sanford, S.E., G.K.A. Josephson, A. McDonald. Q fever abortions in a goat herd. *Can Vet J* 34:246, 1993.

Sawyer, L.A., D.B. Fishbein, J.E. McDade. Q fever: Current concepts. *Rev Infect Dis* 9:935-946, 1987.

Schneider, T., H.U. Jahn, D. Steinhoff *et al.* [Una epidemia de fiebre Q en Berlín. Los aspectos epidemiológicos y clínicos]. *Dtsch Med Wochenschr* 118:689-695, 1993.

Serbezov, V.S., J. Kazar, V. Novkirishki, N. Gatcheva, E. Kovacova, V. Voynova. Q fever in Bulgaria and Slovakia. *Emerg Infect Dis* 5(3):388-394, 1999.

Shapiro, R.A., V. Siskind, F.D. Schofield *et al.* A randomized, controlled, double-blind, cross-over, clinical trial of Q fever vaccine in selected Queensland abattoirs. *Epidemiol Infect* 104:267-273, 1990.

Sobradillo, V., R. Zalacain, A. Capelastegui *et al.* Antibiotic treatment in pneumonia due to Q fever. *Thorax* 47:276-278, 1992.

Somma-Moreira, R.E., R.M. Caffarena, G. Pérez, S. Somma-Saldias, M. Monteiro. Fiebre Q en el Uruguay. (Inédito).

Spinelli, J.S., M.S. Ascher, D.L. Brooks, S.K. Dritz, H.A. Lewis, R.H. Morrish, R.L. Ruppanner. Q fever crisis in San Francisco: controlling a sheep zoonosis in a lab animal facility. *Lab Anim* 10:24-27, 1981.

Stoker, M.G.P., B.P. Marmion. The spread of Q fever from animals to man. The natural history of rickettsial disease. *Bull World Health Organ* 13:781-806, 1955.

Weiss, E., J.W. Moulder. Rickettsiales Gieszczykiewicz 1939. En: Krieg, N.R., J.G. Holt, eds. Vol. I: *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1984.

Williams, J.C., M.G. Peacock, D.M. Waag *et al.* Vaccines against coxiellosis and Q fever. Development of a chloroform:methanol residue subunit of phase I *Coxiella burnetti* for the immunization of animals. *Ann N Y Acad Sci* 653:88-111, 1992.

Yadav, M.P., M.S. Sethi. A study of the reservoir status of Q fever in avifauna, wild mammals and poikilotherms in Uttar Pradesh (India). *Int J Zoonoses* 7:85-89, 1980.

Zdrovovskii, P.F., H.M. Golinevich. *The Rickettsial Diseases*. Oxford: Pergamon Press; 1960.

INFECCIONES POR *BARTONELLA HENSELAE*

Etiología. *Bartonella henselae* es una especie recientemente descrita que pertenece a la familia Rickettsiaceae. Los géneros *Rickettsia* y *Bartonella* están genéticamente relacionados, como lo demuestra el porcentaje de 25 a 33% de hibridación de ADN de *B. henselae* y de *Rickettsia prowazeki*. La especie tipo del género es *Bartonella quintana*, el agente de la fiebre de las trincheras que durante la Primera Guerra Mundial afectó a un millón de soldados, aproximadamente, y que reemergió de modo limitado en la Segunda Guerra Mundial. Actualmente aparecen algunos casos esporádicos. Se estima que el reservorio primario de *B. quintana* fue un ratón campestre, probablemente *Arvicola terrestris*, que se hizo independiente del ciclo zoonótico y circuló luego entre el hombre y el piojo (*Pediculus humanus*) (Weiss y Moulder, 1984).

En el género *Bartonella* se incluyen actualmente cuatro especies: *B. quintana*, *B. vinsonii*, *B. elizabethae* y *B. henselae* (Groves y Harrington, 1994). La especie que interesa más como agente emergente de nuevas enfermedades zoonóticas es *B. henselae*. Esta rickettsia tiene forma de bacilo ligeramente incurvado, mide de 1 a 2 micrones de largo por 0,5 a 0,6 micrones de diámetro, es gram-negativa y se tiñe bien con la coloración de Giménez. Una diferencia notable del género *Bartonella*, que la diferencia del género *Rickettsia*, es que no necesita células eucarióticas para su desarrollo. Se puede cultivar en medios de cultivo no celulares tales como agar triptosa soya o agar infusión de cerebro y corazón con 5% de sangre ovina, incubados a 35 °C en una estufa humidificada y con una atmósfera de 5% de dióxido de carbono. El primocultivo es de desarrollo lento y puede tardar hasta cinco semanas (Welch *et al.*, 1992; Regnery *et al.*, 1992a).

El reservorio de *B. henselae* es el gato doméstico y las enfermedades que causa son angiomatosis bacilar, peliosis parenquimatosa bacilar, enfermedad por rasguño de gato (ERG) y una rickettsemia recurrente.

Distribución geográfica. Aún se desconoce, excepto para la ERG que parece ser de distribución mundial (Benenson, 1992).

Presentación en el hombre y en los gatos. Se estima que en los Estados Unidos de América se diagnostican 22.000 casos anuales de personas con la ERG y se hospitalizan más de 2.000 (Jackson *et al.*, 1993). Si bien el agente etiológico de la ERG todavía no está definitivamente determinado, hay pruebas firmes de que *B. henselae* juega un papel importante en la etiología de la enfermedad. Asimismo, es difícil definir por ahora el papel relativo que juegan *B. henselae* y *Afipia felis* en la etiología de la enfermedad (véase Enfermedad por rasguño de gato en el Volumen I de este libro, Bacteriosis y micosis). No obstante, las últimas investigaciones muestran un gran predominio de *B. henselae* como agente causal. En una de las investigaciones serológicas, 88% de 41 pacientes resultaron positivos a la prueba de inmunofluorescencia indirecta para *B. henselae*, mientras que solo 25% tuvo una reacción positiva para *Afipia felis* en el mismo grupo (Regnery *et al.*, 1992b).

No hay una estimación del número de casos de angiomatosis bacilar. La peliosis bacilar se observa junto con la angiomatosis o sola. Hasta 1982 se registraron unos 100 casos de esa condición (García *et al.*, 1982).

En la Universidad de California en San Francisco, Estados Unidos, se hizo una investigación epidemiológica de cuatro pacientes con angiomatosis bacilar para conocer su fuente de infección. Los cuatro pacientes estuvieron en contacto con siete gatos, en los que se aisló *B. henselae* tanto de la sangre como de sus pulgas. En el área metropolitana de San Francisco se tomaron muestras de sangre de 61 gatos, tanto de casas de familia y como de un refugio de animales. Se pudo aislar *B. henselae* de 41% de las muestras.

La enfermedad en el hombre. La infección por *B. henselae* produce una amplia gama de formas clinicopatológicas: enfermedad por rasguño de gato (que fue tratada en el capítulo correspondiente del Volumen I de este libro), rickettsemia persistente, angiomatosis bacilar y peliosis bacilar.

La angiomatosis bacilar es una reacción vasoproliferativa observada en cortes histológicos de lesiones de la piel, huesos, ganglios y cerebro. La presencia de un gran número de las formas bacilares en las lesiones se hace evidente cuando se utiliza la coloración argéntica de Warthih-Starry o la microscopía electrónica. Aunque esta enfermedad se presenta sobre todo en pacientes inmunodeficientes, especialmente en los infectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), también aparece en algunos pacientes inmunocompetentes. Las lesiones cutáneas más comunes son pápulas dolorosas y angiomatosas que pueden confundirse con el sarcoma de Kaposi, pero que histológicamente se asemejan a hemangiomas epitelioides. Los pacientes tienen fiebre, pérdida de peso, malestar y aumento del volumen de los órganos afectados cuando hay diseminación de la angiomatosis bacilar (Koehler *et al.*, 1992; Groves y Harrington, 1994). La etiología de la angiomatosis bacilar es aparentemente compartida entre *B. henselae* y *B. quintana*. Koehler *et al.* (1992) aislaron *B. quintana* de tres pacientes con lesiones cutáneas y óseas de angiomatosis bacilar. Un ensayo de hibridación ADN-ADN con la especie tipo dio un grado de parentesco de 99 a 100% (a partir de 70% se considera que dos cepas pertenecen a la misma especie) (Koehler y Brenner, 1993).

La peliosis bacilar es una entidad patológica peculiar de los órganos internos sólidos (hígado, bazo, ganglios linfáticos abdominales y médula ósea), que se expresa por pequeños quistes rellenos de sangre. En pocos casos también pueden estar afectados los riñones, el páncreas y los pulmones. La mayor parte de los casos son enfer-

mos crónicos y debilitados, como los pacientes tuberculosos infectados por VIH, los enfermos de cáncer y aquellos a quienes se les administran esteroides anabólicos sistémicos. Los síntomas clínicos son fiebre, pérdida de peso, náusea, diarrea, dolor abdominal y linfadenopatías.

De 48 pacientes de angiomas y peliosis bacilares estudiados por Tappero *et al.* (1993), 42 eran VIH positivos.

Otra forma clínica es una rickettsemia recurrente, que se presenta raramente en personas con el sistema inmunológico normal o deficiente. En las personas inmunocompetentes la rickettsemia se caracteriza clínicamente por su presentación súbita, fiebre, dolores musculares y articulares y, a veces, dolor de cabeza, meningismo y fotofobia (Lucey *et al.*, 1992). En los pacientes inmunodeficientes la instalación de la enfermedad es lenta, con manifestaciones de fatiga, astenia, malestar y pérdida de peso. En los pacientes con sida, *B. henselae* puede causar una enfermedad inflamatoria sin angiomas o peliosis, que se puede demostrar por métodos inmunocitoquímicos en especímenes de autopsia de tejidos infectados (Slater *et al.*, 1994). Los autores describen tres casos de pacientes con sida sin lesiones neoangiogénicas en sus órganos, pero cuyos cambios patológicos fueron originados por *B. henselae*, como se demostró por inmunocitoquímica.

El tratamiento recomendado para la angiomas bacilar, la peliosis bacilar y la rickettsemia recurrente es la administración de eritromicina, rifampicina o doxiciclina durante seis semanas. Si las lesiones en la angiomas bacilar se limitan a la piel, se puede recurrir a la escisión quirúrgica sin ningún otro tratamiento. En los casos de rickettsemia recurrente se recomienda la administración intravenosa de gentamicina y ceftriaxona seguida por ciprofloxacino por vía oral (Groves y Harrington, 1994). Para el tratamiento de la enfermedad por rasguño de gato (ERG) véase el apartado correspondiente en el Volumen I de este libro.

La infección en los gatos. Si bien los gatos son el reservorio de *B. henselae*, permanecen asintomáticos a pesar de una rickettsemia persistente y prolongada. Este hecho puede deberse a una larga adaptación del agente al animal huésped.

Fuente de infección y modo de transmisión. El reservorio es el gato doméstico. En un estudio realizado en California, Estados Unidos, de 61 gatos de casas de familia y de refugios para animales, *B. henselae* se aisló de la sangre de 25 (41%) de los animales (Koehler *et al.*, 1994). También se demostró que la rickettsemia es prolongada: de un gato naturalmente infectado se aisló el agente hasta 18 semanas después de que se detectó serológicamente la infección (Regnery *et al.*, 1992b). Esos datos indican que las personas inmunocompetentes no son muy susceptibles a la infección por *B. henselae* y que otros factores que disminuyen su resistencia contribuyen a que se enfermen de angiomas o peliosis bacilar. En cambio, en la ERG no se observó que el agente sea del tipo oportunista.

En la ERG la relación causal con un rasguño o mordida de gato, especialmente gatos menores de 12 meses, es un hecho sobresaliente de la epidemiología de esa enfermedad. En las otras enfermedades humanas por *B. henselae*, con excepción de la rickettsemia persistente, hay indicios firmes de que se contraen directamente por un rasguño o mordida de gato joven o por intermedio de sus pulgas (Groves y Harrington, 1994). No se conoce bien el modo de transmisión de gato a gato, pero se supone que es mediante las pulgas, mordidas y rasguños durante el juego de gatos jóvenes o peleas entre gatos machos.

Diagnóstico. El método de certeza es el aislamiento del agente en medios de cultivos (véase Etiología), pero tal técnica requiere mucho tiempo. Los métodos serológicos serían más prácticos. Recientemente se desarrolló una prueba de inmunofluorescencia indirecta (Regnery *et al.*, 1992b). Los pacientes con ERG dan títulos altos a los antígenos de *B. henselae*. De 41 pacientes con ERG, 88% resultaron positivos para la prueba, mientras que de los 107 controles solo 3% resultaron positivos. Otro método de diagnóstico útil es el de inmunocitoquímica en especímenes patológicos (Slater *et al.*, 1994).

Control. La epidemiología de las enfermedades causadas por *B. henselae* apenas empieza a conocerse y todavía hay muchos puntos oscuros como para poder establecer bases racionales para su prevención y control. Se podría reducir la transmisión al hombre por medio del control de las pulgas del gato y quizás con el tratamiento de los gatos infectados con antibióticos. Toda lesión infligida por un gato debe ser rápidamente lavada con agua y jabón y desinfectada.

Bibliografía

Benenson, A.S., ed. *El control de las enfermedades transmisibles en el hombre*. 15.^a ed. Informe Oficial de la Asociación Estadounidense de Salud Pública. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 1992. (Publicación Científica 538).

García, R.L., M.K. Khan, R.B. Berlin. Peliosis of the spleen with rupture. *Hum Pathol* 13:177-179, 1982.

Groves, M.G., K.S. Harrington. *Bartonella henselae* infections: newly recognized zoonoses transmitted by domestic cats. *J Am Vet Med Assoc* 204:267-271, 1994.

Jackson, L.A., B.A. Perkins, J.D. Wenger. Cat scratch disease in the United States: an analysis of three national databases. *Am J Public Health* 83:1707-1711, 1993.

Koehler, J.E., D.J. Brenner. Isolation of *Rochalimaea* species. [Author reply]. *N Engl J Med* 328:1422-1423, 1993.

Koehler, J.E., C.A. Glaser, J.W. Tappero. *Rochalimaea henselae* infection. A new zoonosis with the domestic cat as reservoir. *JAMA* 271:531-535, 1994.

Koehler, J.E., F.D. Quinn, T.G. Berger *et al.* Isolation of *Rochalimaea* species from cutaneous and osseous lesions of bacillary angiomatosis. *N Engl J Med* 327:1625-1631, 1992.

Leong, S.S., R.A. Cazen, G.S. Yu *et al.* Abdominal visceral peliosis associated with bacillary angiomatosis. Ultrastructural evidence of endothelial destruction by bacilli. *Arch Pathol Lab Med* 116:866-871, 1992.

Lucey, D., M.J. Dolan, C.W. Moss *et al.* Relapsing illness due to *Rochalimaea henselae* in immunocompetent hosts: implication for therapy and new epidemiological associations. *Clin Infect Dis* 14:683-688, 1992.

Regnery, R.L., B.E. Anderson, J.E. Clarridge III *et al.* Characterization of a novel *Rochalimaea* species, *R. henselae* sp. nov. isolated from blood of a febrile, human immunodeficiency virus-positive patient. *J Clin Microbiol* 30:265-274, 1992a.

Regnery, R.L., J.G. Olson, B.A. Perkins, W. Bibb. Serological response to *Rochalimaea henselae* antigen in suspected cat-scratch disease. *Lancet* 339:1443-1445, 1992b.

Slater, L.N., J.V. Pitha, L. Herrera *et al.* *Rochalimaea henselae* infection in acquired immunodeficiency syndrome causing inflammatory disease without angiomatosis or peliosis. Demonstration by immunocytochemistry and corroboration by DNA amplification. *Arch Pathol Lab Med* 118:33-38, 1994.

Slater, L.N., D.F. Welch, D. Hensel, D.W. Coody. A newly recognized fastidious gram-negative pathogen as a cause of fever and bacteremia. *N Engl J Med* 323:1587-1593, 1990.

Tappero, J.W., J. Mohle-Boetani, J.E. Koehler *et al.* The epidemiology of bacillary angiomatosis and bacillary peliosis. *JAMA* 269:770-775, 1993.

Weiss, E., J.W. Moulder. The Rickettsias and Chlamydias. En: Krieg, M.R., J.G. Holt, eds. Vol. 1: *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1984.

Welch, D.F., D.A. Pickett, L.N. Slater *et al.* *Rochalimaea henselae* sp. nov., a cause of septicemia, bacillary angiomatosis, and parenchymal bacillary peliosis. *J Clin Microbiol* 30:275-280, 1992.

Zangwill, K.M., D.H. Hamilton, B.A. Perkins *et al.* Cat scratch disease in Connecticut. Epidemiology, risk factors, and evaluation of a new diagnostic test. *N Engl J Med* 329:8-13, 1993.

IXODO-RICKETTSIOSIS ASIÁTICA

CIE-10 A77.2 Fiebre maculosa debida a *Rickettsia sibirica*

Sinonimia. Rickettsiosis norasiática transmitida por garrapatas; tifus siberiano transmitido por garrapatas.

Etiología. *Rickettsia sibirica* (*Dermacentroxenus sibiricus*). Este agente pertenece al grupo de las rickettsias de las fiebres maculosas. *Dermacentor marginatus*, una variedad de *R. sibirica*, aislada de las garrapatas en la antigua Checoslovaquia, es serológicamente distinta a la denominada *R. slovacca*. Sin embargo, es discutible si las diferencias son suficientes como para asignarle un nombre específico (Weiss y Moulder, 1984).

Distribución geográfica. Siberia, Armenia, Kazajstán, Kirguistán, norte de China, varias islas del Mar del Japón, Mongolia. *R. sibirica* se aisló también de garrapatas y mamíferos en la antigua Checoslovaquia y el Pakistán.

Presentación en el hombre. Esporádica. Se presenta sobre todo en agricultores, cazadores, obreros forestales y personas que penetran en los focos naturales de estepas con escasas precipitaciones de lluvia y cerca de formaciones montañosas. En los pueblos también pueden presentarse algunos casos de infección transmitida por garrapatas, transportadas desde los focos naturales por los animales domésticos, la leña u otros medios.

Presentación en los animales. El agente etiológico se ha aislado de por lo menos 18 especies de roedores silvestres que habitan los focos naturales.

La enfermedad en el hombre. Es una enfermedad aguda, febril y benigna, y es clínicamente similar a la fiebre botonosa o, a veces, a la forma grave o moderada de la fiebre de las Montañas Rocosas. El período de incubación es de 2 a 7 días y para el tratamiento se emplea la tetraciclina.

La enfermedad en los animales. No se conoce el curso natural de la infección en los roedores silvestres ni en las otras especies de las que se ha aislado el germen; además, es probable que sea asintomática.

Fuente de infección y modo de transmisión. El hombre contrae la infección por la picadura de garrapatas. Los principales vectores son las garrapatas de los géneros *Dermacentor*, *Haemaphysalis* y *Rhipicephalus*. Se han encontrado nueve especies de garrapatas naturalmente infectadas y se ha comprobado la transmisión transovárica en siete. El agente etiológico sobrevive en la garrapata durante la hibernación. La transmisión transovárica de una generación de artrópodos a otra, y la infección de una variedad de especies de pequeños mamíferos, asegura la circulación continua de las rickettsias en los focos naturales.

Al final de la hibernación y antes del desove, las garrapatas se prenden a mamíferos grandes (animales domésticos y silvestres) y, accidentalmente, al hombre que penetra en su hábitat. Por esa razón, la incidencia de la enfermedad humana es más alta durante la primavera, época de mayor actividad de las garrapatas adultas. El hombre es atacado en general por las garrapatas adultas, aunque también por las larvas y las ninfas, de *Dermacentor nuttalli* y *Haemaphysalis concinna*. Las larvas y las ninfas se alimentan sobre mamíferos pequeños, sobre todo roedores. De esta manera, se mantiene un reservorio y una fuente adicionales de la infección. En el otoño hay una nueva generación de garrapatas adultas que, en ocasiones, pueden prenderse al hombre y producir casos de la enfermedad.

Papel de los animales en la epidemiología. El hombre es un huésped accidental. El reservorio está constituido por los roedores silvestres y las garrapatas. Estas desempeñan el papel principal en el mantenimiento y la transmisión de la infección. La transmisión transestadial y transovárica de *R. sibirica* se ha comprobado en *D. marginatus* por lo menos durante cinco años (Harwood y James, 1979). Los animales domésticos (bovinos, equinos y perros) pueden servir de huéspedes para los vectores en estado adulto.

Diagnóstico. Como en el caso de las otras fiebres maculosas, la confirmación de laboratorio es mediante pruebas serológicas tales como la de fijación del complemento y la de microinmunofluorescencia. El agente se puede aislar en huevos embrionados o por inoculación en animales de laboratorio (cobayos, ratas y hámsters).

Control. Las medidas de control están dirigidas contra los vectores, por medio de la aplicación de acaricidas sobre los animales domésticos y su medio ambiente, así como la reducción de las poblaciones de roedores, que son los huéspedes principales de las larvas y ninfas. Se recomienda el uso de ropa protectora y repelentes para las personas que necesitan penetrar en los focos naturales.

Bibliografía

Bosler, E.M., J.L. Coleman, J.L. Benach, D.A. Massey, J.P. Hanrahan, W. Burgdorfer *et al.* Natural distribution of the *Ixodes dammini* spirochete. *Science* 220:321-322, 1983.

Burgdorfer, W. North Asian tick typhus. En: Hubbert, W.T., W.F. McCulloch, P.R. Schnurrenberger, eds. *Diseases Transmitted from Animals to Man*. 6th ed. Springfield, Illinois: Thomas; 1975.

Harwood, R.F., M.T. James. *Entomology in Human and Animal Health*. 7th ed. New York: McMillan; 1979.

Weiss, E., J.W. Moulder. Rickettsiales Gieszcwkiewicz, 1939. En: Krieg, N.R., J.G. Holt, eds. Vol. 1: *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1984.

Zdrodovskii, P.F., H.M. Golinevich. *The Rickettsial Diseases*. Oxford: Pergamon Press; 1960.

RICKETTSIOSIS VESICULOSA

CIE-10 A79.1 Rickettsiosis pustulosa debida a *Rickettsia akari*

Sinonimia. Gamaso-rickettsiosis variceliformis, fiebre de Kew Garden, rickettsiosis vesicular rickettsialpox (Estados Unidos de América).

Etiología. *Rickettsia akari* (*Dermacentroxenus murinus*). Este microorganismo pertenece al grupo de las rickettsias de las fiebres maculosas. *R. akari* es un coccobacilo pequeño, que se puede observar en el núcleo y el citoplasma en las secciones histológicas de tejidos teñidos de ratones infectados.

Distribución geográfica. La enfermedad se ha comprobado en Nueva York y otras ciudades de los Estados Unidos. Una enfermedad similar se ha observado en Ucrania, donde el agente se ha aislado también de ratas comensales. Sobre la base de observaciones clínicas, se sospecha que esta rickettsiosis se presenta entre los nativos del África ecuatorial y en Sudáfrica, donde además hay evidencias serológicas. Como resultado de una encuesta serológica realizada en América Central, se sospecha que la enfermedad pudo haber estado presente en Costa Rica. En Corea *R. akari* se aisló de un roedor campestre (*Microtus fortis pelliceus*). El agente también fue aislado de un paciente en Croacia (Radulovic *et al.*, 1996).

Presentación en el hombre. Ocasional. En 1946 se registró un brote que afectó a 144 personas en Kew Gardens, una ciudad de Nueva York. Durante un tiempo se notificaban unos 180 casos anuales en los Estados Unidos, pero luego la incidencia se redujo notablemente. Un brote pequeño con cinco casos ocurrió en Nueva York en 1979, en dos apartamentos del mismo edificio infestado por ratones (Brettman *et al.*, 1981). También en Ucrania, donde la infección estaba ampliamente difundida en la cuenca del Donets, ha habido una notable disminución de la incidencia.

Presentación en los animales. El huésped natural de *R. akari* es el ratón doméstico (*Mus musculus*) en los Estados Unidos y la rata (*Rattus* spp.) en Ucrania. La infección la transmite el ácaro *Liponyssoides sanguineus* (*Allodermanyssus sanguineus*). No se conoce la frecuencia de la infección en los roedores.

La enfermedad en el hombre. Es de curso benigno; se inicia con una lesión cutánea en el lugar de la picadura del ácaro (*L. sanguineus*) y continúa con una semana de fiebre acompañada de una erupción variceliforme. Desde la picadura del ácaro hasta la aparición de los síntomas transcurren entre 9 y 24 días. La lesión cutánea

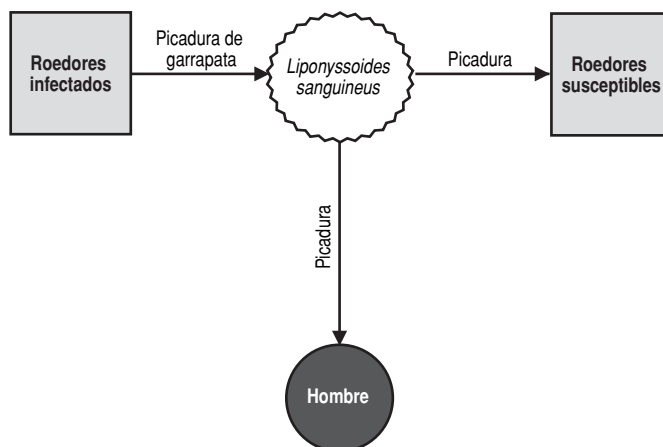
inicial aparece cerca de una semana antes de la fiebre, en forma de una pequeña pápula que se vesiculiza en el centro y después se cubre de una costra oscura. La lesión deja una pequeña cicatriz. El período febril se caracteriza por escalofríos, sudoración abundante, fiebre intermitente, cefalalgia y mialgias. Algunos pacientes pueden tener flujo nasal, tos, náusea, vómitos y dolores abdominales. Entre el primero y el cuarto día de la fiebre aparece una erupción maculopapulosa que evoluciona a maculovesiculosa y desaparece al cabo de una semana sin dejar cicatrices. La erupción no produce escozor y se presenta en muchas partes del cuerpo, pero no afecta la palma de las manos ni las plantas de los pies. En el período temprano de la fiebre hay leucopenia y una relativa linfocitosis (Brettman *et al.*, 1981).

Si bien la enfermedad es de curso benigno y se cura sola, es conveniente suministrar antibióticos con el fin de reducir la duración de los síntomas. El tratamiento recomendado consiste en suministrar 250 mg de tetraciclina cada 6 horas durante 2 a 5 días (Brettman *et al.*, 1981).

La enfermedad en los animales. No se conoce el curso natural de la infección en los ratones u otros roedores. Los ratones de laboratorio son muy susceptibles a la infección artificial. Por inoculación intranasal se les provoca una neumonía que muchas veces es mortal. La inoculación intraperitoneal ocasiona una peritonitis con exudado sanguinolento, linfadenitis y esplenomegalia. La defunción sobreviene entre 9 y 18 días después de la inoculación. Las cepas de *R. akari* varían en su virulencia.

Fuente de infección y modo de transmisión (figura 6). Los reservorios principales son el ratón doméstico y el ácaro *L. sanguineus*, que puede transmitir la rickettsia transovéricamente. En los Estados Unidos, las ninfas y los ácaros adultos se alimentan de los ratones domésticos y pueden atacar a otros animales y al hombre (Weiss y Moulder, 1984). No se excluye la posibilidad de que haya un ciclo silvestre, tal como se puede inferir del aislamiento del agente de un roedor silvestre en

Figura 6. Rickettsiosis vesiculosa (*Rickettsia akari*).
Ciclo de transmisión.



Corea o de la sospecha de presentación de la enfermedad en los terrenos llanos y esteparios de Sudáfrica, cubiertos de pasto, con abundantes arbustos y vegetación espinosa (*bushveld*).

Tanto en los Estados Unidos como en la Federación de Rusia, la rickettsiosis vesiculosa se ha presentado en las ciudades y ha afectado a los habitantes de casas donde abundaban los roedores. El agente etiológico se transmite de un ratón a otro por el ácaro *Liponyssoides sanguineus* y, accidentalmente, al hombre. Es probable que ese ácaro sea el reservorio principal de la rickettsia. De tal manera, *L. sanguineus* sería el vector de la infección y también serviría de reservorio. Aunque el ratón doméstico es el huésped preferido por el ácaro, este también se alimenta sobre ratas y otros roedores. *L. sanguineus* no se encuentra en forma permanente sobre el huésped, sino que solo lo visita por 1 ó 2 horas para alimentarse. Se pueden encontrar ninfas y ácaros adultos en gran número de edificios ubicados cerca de nidos y sendas de roedores (Harwood y James, 1979; Bell, 1981).

Papel de los animales en la epidemiología. La infección es perpetuada por los roedores y por el ácaro *L. sanguineus*; el hombre es una víctima accidental.

Diagnóstico. La confirmación de laboratorio se realiza mediante el aislamiento de la rickettsia de la sangre durante el período febril y la inoculación en ratones, y con la prueba de fijación del complemento con muestras de suero obtenidas durante la fase aguda de la enfermedad y de 3 a 4 semanas más tarde. Otra prueba útil es la de inmunofluorescencia indirecta.

Control. Las medidas de control están dirigidas contra el vector y los roedores. Consisten en el empleo de acaricidas en el ambiente infestado y luego de rodenticidas. También se deben eliminar los refugios de ratones y ratas de los edificios mediante el uso apropiado de los incineradores. La reducción drástica de la incidencia de la enfermedad en el hombre se atribuye a los cambios en la eliminación de los desechos en Nueva York (Benenson, 1992).

Bibliografía

- Bell, J.R. Tick-borne fever and rickettsialpox. En: Davis, J.W., L.H. Karstad, D.O. Trainer, eds. *Infectious Diseases of Wild Mammals*. 2nd ed. Ames: Iowa State University Press; 1981.
- Benenson, A.S., ed. *El control de las enfermedades transmisibles en el hombre*. 15.^a ed. Informe Oficial de la Asociación Estadounidense de Salud Pública. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 1992. (Publicación Científica 538).
- Brettman, L.R., S. Lewin, R.S. Holzman *et al.* Rickettsialpox: report of an outbreak and a contemporary review. *Medicine* 60: 363-372, 1981.
- Burgdorfer, W. Rickettsialpox. En: Hubbert, W.T., W.F. McCulloch, P.R. Schnurrenberger, eds. *Diseases Transmitted from Animals to Man*. 6th ed. Springfield, Illinois: Thomas; 1975.
- Harwood, R.F., M.T. James. *Entomology in Human and Animal Health*. 7th ed. New York: Macmillan; 1979.
- Ley, H.L., Jr. Rickettsialpox. En: Beeson, P.B., W. McDermott, J.B. Wyngaarden, eds. *Cecil-Textbook of Medicine*. 15th ed. Philadelphia: Saunders; 1979.
- Radulovic, S., H.M. Feng, M. Morovic, B. Djelalija, V. Popov, P. Crocquet-Valdes *et al.* Isolation of *Rickettsia akari* from a patient in a region where Mediterranean spotted fever is endemic. *Clin Infect Dis* 22(2):216-220, 1996.

Weiss, E., J.W. Moulder. Rickettsiales Gieszcwkiewicz 1939. En: Krieg, M.R., J.G. Holt, eds. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1984.

Woodward, T.E., E.B. Jackson. Spotted Fever Rickettsiae. En: Horsfall, F.L., I. Tamm, eds. *Viral and Rickettsial Infection of Man*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott; 1965.

Zdrodovskii, P.F., E.H. Golinevich. *The Rickettsial Diseases*. Oxford: Pergamon Press; 1960.

TIFUS DE LAS MALEZAS

CIE-10 A75.3 Tifus debido a *Rickettsia tsutsugamushi*

Sinonimia. Enfermedad de Tsutsugamushi, tifus (transmitido por ácaros) de las malezas, tifus tropical, tifus de los matorrales y varios nombres locales.

Etiología. *Rickettsia tsutsugamushi* (*R. orientalis*) pertenece al grupo de los tifus, tal como lo señala su nombre *typhos*, que en griego significa estupor (originado por la fiebre). Existe una marcada heterogeneidad antigénica entre las diferentes cepas del agente. Se reconocen ocho prototipos antigénicos y es posible que existan más. La inmunidad contra una cepa homóloga es sólida, mientras que para cepas heterólogas es solo transitoria. En un área endémica puede predominar un serotipo en coexistencia con otros (Shirai y Wisseman, 1975). De 168 aislamientos obtenidos de varias especies de *Leptotrombidium* de Malasia, 68,5% contenían una sola especie con predominio del prototipo Karp (Shirai *et al.*, 1981). Las diferentes cepas de *R. tsutsugamushi* varían en su virulencia.

R. tsutsugamushi tiene forma bacilar y es una de las rickettsias más pequeñas, con un promedio de 1,2 micrones de largo; se tiñe por una modificación de la coloración de Giménez y por Giemsa. Se desarrolla bien en el saco vitelino de huevos embrionados y cultivos celulares. El agente se encuentra en la región perinuclear del citoplasma de las células eucarióticas (Weiss y Moulder, 1984).

Distribución geográfica. Desde Primorski Krai en el extremo oriente de la Federación de Rusia hasta el norte de Australia; sudeste de Asia, India, Afganistán, Pakistán e islas del Pacífico oriental. En esas áreas, la infección se presenta en las más variadas condiciones ecológicas: selva primaria, semidesierto, desierto montañoso y praderas alpinas del Himalaya. La distribución no es uniforme y depende de la presencia del complejo formado por el agente y el vector/reservorio. Este último consiste de ácaros trombicúlidos y pequeños mamíferos, especialmente roedores, sobre los que aquellos se alimentan. El complejo forma "islotos ecológicos de infección". La focalización está determinada por la poca movilidad de la larva del vector y reservorio *Leptotrombidium* spp.

Presentación en el hombre. Durante la Segunda Guerra Mundial, en el área del Pacífico sudoccidental y en el campo de operaciones de Birmania, China, e India, el tifus de las malezas constituyó un problema de considerable importancia, tanto para las tropas aliadas como para las japonesas. Se estima que entre las tropas aliadas se

presentaron unos 18.000 casos. La letalidad por los diferentes brotes varió entre 0,6 y 35,3%, según el área. La enfermedad aún constituye un problema de salud pública en algunas áreas endémicas. En la mayoría de los casos se presenta en forma esporádica. La incidencia de casos clínicos en Malasia durante el período 1967-1974 fue muy baja, con un término medio de 55 enfermos por año. Sin embargo, se estima que la incidencia de la enfermedad es mucho más alta. En un estudio hecho en dos comunidades de Malasia peninsular, se ha calculado que la incidencia mensual de la infección fue de 3,9% en una comunidad y de 3,2% en la otra. La falta de laboratorios adecuados en el medio rural no permite distinguir el tífus de las malezas de otras enfermedades febriles (Brown *et al.*, 1978). En algunas áreas la enfermedad humana puede desaparecer y aparecer de nuevo después de muchos años. Tal fue el caso de la Prefectura de Chiba, Japón, en la que se identificó la enfermedad por primera vez en 1950 en un paciente y luego desapareció. Después de 1982 la enfermedad se diagnosticó de nuevo y después fue en aumento. El número de casos reconocidos fue de 152 en 1989 y de 157 en 1990. Noventa por ciento de los casos se presentaron en noviembre y diciembre. De seis aislamientos tipificados con anticuerpos monoclonales, cinco eran del tipo Kawasaki y uno de tipo Kuroki (Kaiho *et al.*, 1993). En los últimos años se han comprobado nuevos focos de la enfermedad en Corea y en el Territorio del Norte, Australia. De 113 aislamientos de pacientes coreanos, que fueron tipificados con sueros policlonales y monoclonales, 88 tenían un determinante antigénico que no se encontraba en las cepas prototipo Karp, Kato y Gilliam, además de compartir con ellos antígenos comunes. Los autores (Chang *et al.*, 1990) concluyeron que en Corea prevalece un nuevo serotipo relacionado con el tipo Karp.

La tasa de reaccionantes serológicos puede ser muy alta en las áreas de gran endemicidad. En una encuesta realizada en un villorrio de Tailandia, por medio de la prueba de inmunofluorescencia indirecta se encontró que 77% de los individuos adultos eran reaccionantes. Se han encontrado resultados similares en Malasia, sobre todo entre los aborígenes de la selva, y tasas mucho más bajas entre los habitantes de los villorrios. Es probable que los pobladores de las áreas endémicas estén expuestos continuamente a la infección.

Presentación en los animales. La infección natural se ha comprobado en muchas especies de mamíferos. Son de especial interés las ratas (*Rattus spp.*) y, en algunas regiones, los ratones silvestres y de campo (*Microtus spp.* y *Apodemus spp.*), como también las musarañas arborícolas. Las especies de mamíferos infectados varían con la región zoogeográfica en donde se encuentran los focos naturales de infección.

La enfermedad en el hombre. Entre 1 y 3 semanas después de la picadura de la larva del ácaro del género *Leptotrombidium*, se presenta fiebre, dolor de cabeza, congestión conjuntival, dolores generalizados y linfadenopatía generalizada dolorosa al tacto; la neumonitis intersticial es común. En los primeros días la temperatura puede elevarse rápidamente a 40-40,5 °C (Saah, 1991). En los pacientes de raza blanca se observa con frecuencia una escara negra en forma de una ulceración de la piel en el lugar de la picadura del ácaro, la cual raramente aparece en los asiáticos. Al término de la primera semana de fiebre, se manifiesta una erupción macular que puede durar solo unas horas o puede tomar la forma maculopapulosa de color morado y persistir una semana. La convalecencia es larga. La severidad de la enfermedad depende de la cepa infectante y, sobre todo, de la dosis del inóculo. De acuerdo con estos parámetros, el cuadro clínico puede variar de muy leve a muy

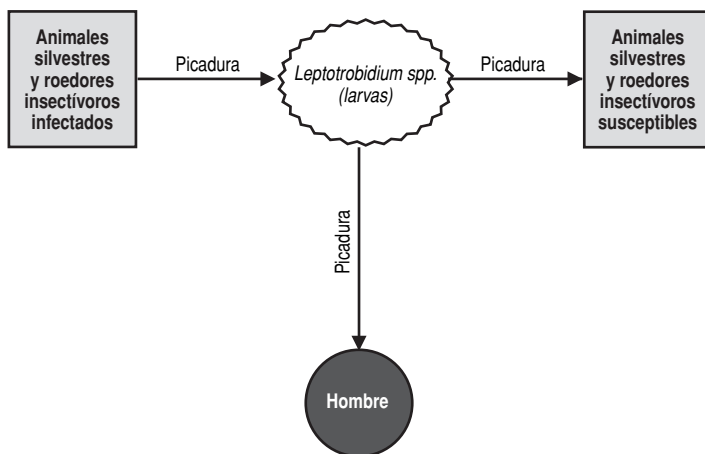
grave. Algunos pacientes pueden sufrir de delirio, temblores, excitación psicomotriz, hipoacusia y rigidez de la nuca. De 87 soldados americanos que adquirieron la infección, solo 30 (34%) presentaron erupción cutánea y en 85% el signo más común fue la adenopatía (Berman y Kundin, 1973; Saah, 1991). En los pacientes no tratados se pueden presentar complicaciones pulmonares, encefálicas o cardíacas, con resultados muchas veces mortales. Como en otras rickettsiosis, las lesiones patológicas básicas se pueden encontrar en los pequeños vasos sanguíneos. La letalidad puede variar de 0 a 30% (Wisseman, Jr., 1982). La tasa de letalidad es más alta en los ancianos.

El tratamiento clásico es a base de tetraciclinas por vía oral, con una dosis inicial alta, seguida de cuatro dosis diarias durante una semana. Si el tratamiento se inicia en los primeros tres días de la enfermedad pueden presentarse recaídas. En Malasia y en el Archipiélago de los Pescadores, Taiwán, resultó eficaz administrar una sola dosis de 5 mg/kg de doxiciclina en el séptimo y quinto días, respectivamente (Benenson, 1992).

La enfermedad en los animales. En los huéspedes naturales la infección transcurre en forma inaparente o relativamente leve.

Fuente de infección y modo de transmisión (figura 7). Los vectores más importantes de *R. tsutsugamushi* son varias especies de ácaros del género *Leptotrombidium*. Las más importantes son *L. akamushi*, *L. arenicola*, *L. deliense*, *L. fletcheri*, *L. pallidum* y *L. pavlovsky*. La especie del vector es diferente en los distintos ecosistemas. Así por ejemplo, *L. akamushi* habita en los campos parcialmente cultivados del Japón que se inundan en primavera y principios del verano, mientras que *L. deliense* está más asociada a lugares selváticos. Los ácaros muchas veces se encuentran en focos muy circunscritos (cinturones o islas de ácaros) en un hábitat con vegetación de malezas, de donde deriva el nombre de la enfermedad. Solo las larvas de estos ácaros se prenden sobre los huéspedes vertebrados para alimentarse, y en ese

**Figura 7. Tifus de las malezas (*Rickettsia tsutsugamushi*).
Ciclo silvestre de transmisión.**



acto transmiten la infección. En sus otras fases de desarrollo (huevo, ninfa y adulto), el ácaro vive en las capas superficiales del suelo. Los *Leptotrombidium* sirven no solo de vectores sino también de reservorio, ya que se ha comprobado en los mismos la transmisión transovárica del agente que perpetúa la infección de una generación a otra. La tasa de transmisión transovárica es muy alta, y otra indicación de que probablemente sea el principal reservorio, es el hecho de que las larvas se alimentan una sola vez sobre los animales o el hombre (Saah, 1991). Poco después de emerger de los huevos, las larvas de seis patas quedan sobre el suelo o suben unos centímetros sobre restos vegetales, a la espera de que pase algún animal u hombre para internarse en su piel. Una vez alimentadas vuelven al suelo, donde viven y siguen su ciclo evolutivo (Weiss y Moulder, 1984). Los vertebrados silvestres servirían como un reservorio adicional. Su papel principal, sin embargo, es servir de fuente de alimentación para los ácaros.

Las larvas de los ácaros transmiten la infección a los vertebrados silvestres (roedores e insectívoros) y, accidentalmente, al hombre. Este se infecta cuando penetra en los focos naturales de infección, por trabajo o recreación. La incidencia más alta se ha encontrado entre los soldados que participan en operaciones militares o entre los agricultores que penetran en los nichos ecológicos del agente. Las operaciones militares en los matorrales o en las selvas dieron origen a epidemias que afectaron de 20 a 50% de las tropas en varias semanas o meses.

Se sospecha que algunas aves parasitadas frecuentemente por las larvas de los ácaros trombicúlidos podrían servir de agentes de transporte de las mismas y originar nuevos focos de infección. De otra manera sería difícil explicar cómo se extendió la infección a islas separadas entre sí y del continente por importantes cuerpos de agua.

Papel de los animales en la epidemiología. El hombre es solo un huésped accidental de *R. tsutsugamushi*. En los focos naturales la infección circula entre pequeños mamíferos por medio del vector trombicúlido. Sin embargo, existe duda acerca de que estos animales sean indispensables para mantener la infección en la naturaleza, ya que el ácaro solo podría desempeñar ese papel.

Diagnóstico. Un diagnóstico presuntivo se puede obtener con la prueba de Weil-Felix y el uso del antígeno *Proteus* OX-K, sobre la base de un incremento en el título durante el curso de la enfermedad, pero esa técnica es poco sensible y da resultados negativos en aproximadamente la mitad de los pacientes.

Las pruebas de inmunofluorescencia indirecta y la de inmunoperoxidasa son más sensibles y específicas que la de Weil-Felix. La dificultad con la primera es que no siempre se puede disponer de un microscopio fluorescente en los hospitales rurales. En estas circunstancias, la prueba de peroxidasa indirecta es más práctica (Yamamoto y Minamishima, 1982; Kelly *et al.*, 1988). Con la combinación de la reacción en cadena de la polimerasa en microplaca, se pudo establecer un sistema para obtener el diagnóstico en seis horas (Sugita *et al.*, 1993). El agente etiológico puede aislarse de la sangre por inoculación en ratones.

Control. Las medidas de control consisten en la aplicación de acaricidas residuales en los terrenos donde se efectúa un trabajo agrícola o una operación militar. Se puede obtener protección individual con el empleo de ropas impregnadas de acaricidas (benzoato de bencilo), junto con la aplicación de repelentes. En los campa-

mentos instalados en las áreas endémicas puede ser útil recurrir a la quemazón de la vegetación o al uso de herbicidas.

No se dispone de una vacuna adecuada debido, sobre todo, a la gran multiplicidad antigénica del agente. Sin embargo, en un estudio realizado en 1.125 soldados destinados al Archipiélago de los Pescadores, Taiwán, que es un área hiperendémica, resultó eficaz la quimioprofilaxis con 200 mg de doxiciclina por semana (Olson *et al.*, 1980).

Bibliografía

Benenson, A.S., ed. *El control de las enfermedades transmisibles en el hombre*. 15.^a ed. Informe Oficial de la Asociación Estadounidense de Salud Pública. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 1992. (Publicación Científica 538).

Berman, S.J., W.D. Kundin. Scrub typhus in South Vietnam. A study of 87 cases. *Ann Intern Med* 79:26-30, 1973.

Brown, G.W., D.M. Robinson, D.L. Huxsoll. Serological evidence for a high incidence of transmission of *Rickettsia tsutsugamushi* in two Orang Asli settlements in Peninsular Malaysia. *Am J Trop Med Hyg* 27:121-123, 1978.

Burgdorfer, W. Scrub typhus. En: Hubbert, W.T., W.F. McCulloch, P.R. Schnurrenberger, eds. *Diseases Transmitted from Animals to Man*. 6th ed. Springfield, Illinois: Thomas; 1975.

Chang, W.H., J.S. Kang, W.K. Lee *et al.* Serological classification by monoclonal antibodies of *Rickettsia tsutsugamushi* isolated in Korea. *J Clin Microbiol* 28:685-688, 1990.

Kaiho, I., M. Tokieda, Y. Yoshida *et al.* [Epidemiología de la enfermedad de Tsutsugamushi y la tipificación de las rickettsias aisladas en la Prefectura de Chiba]. *Kansenshogaku-Zasshi* 67:196-201, 1993.

Kelly, D.J., P.W. Wong, E. Gan, G.E. Lewis, Jr. Comparative evaluation of the indirect immunoperoxidase test for the serodiagnosis of rickettsial disease. *Am J Trop Med Hyg* 38:400-406, 1988.

Olson, J.G., A.L. Bourgeois, R.C. Fang, J.C. Coolbaugh, D.T. Dennis. Prevention of scrub typhus. Prophylactic administration of doxycycline in a randomized double blind trial. *Am J Trop Med Hyg* 29:989-997, 1980.

Saah, A.J. *Rickettsia tsutsugamushi* (Tifus de los matorrales). En: Mandell, C.L., R.G. Douglas, Jr., J.E. Bennett, eds. Vol. 2: *Enfermedades infecciosas. Principios y práctica*. 3.^a ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1991.

Shirai, A., A.L. Dohany, S. Ram, G.L. Chiang, D.L. Huxsoll. Serological classification of *Rickettsia tsutsugamushi* organisms found in chiggers (Acarina: Trombiculidae) collected in Peninsular Malaysia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 75:580-582, 1981.

Shirai, A., C.L. Wisseman, Jr. Serologic classification of scrub typhus isolates from Pakistan. *Am J Trop Med Hyg* 24:145-153, 1975.

Smadel, J.E., B.L. Elisberg. Scrub typhus rickettsia. En: Horsfall, F.L., I. Tamm, eds. *Viral and Rickettsial Infection in Man*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott; 1965.

Sugita, Y., Y. Yamakawa, K. Takahashi *et al.* A polymerase chain reaction system for rapid diagnosis of scrub typhus within six hours. *Am J Trop Med Hyg* 49:636-640, 1993.

Traub, R., C.L. Wisseman, Jr. Ecological considerations in scrub typhus. *Bull World Health Organ* 39:209-237, 1968.

Weiss, E., J.W. Moulder. Rickettsiales Gieszczykiewicz, 1939. En: Krieg, N.R., J.G. Holt, eds. Vol. 1: *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1984.

Wisseman, Jr., C.L. Scrub typhus. En: Wyngaarden, J.B., L.H. Smith, Jr., eds. *Cecil Textbook of Medicine*. 16th ed. Philadelphia: Saunders; 1982.

Yamamoto, S., Y. Minamishima. Serodiagnosis of tsutsugamushi fever (scrub typhus) by the indirect immunoperoxidase technique. *J Clin Microbiol* 15:1128-1132, 1982.

Zdrodovskii, P.F., H.M. Golinevich. *The Rickettsial Diseases*. Oxford: Pergamon Press; 1960.

TIFUS DE QUEENSLAND TRANSMITIDO POR GARRAPATAS

CIE-10 A77.3 Fiebre maculosa debida a *Rickettsia australis*

Etiología. A pesar de su nombre, esta enfermedad pertenece al grupo de las fiebres maculosas y su agente es *Rickettsia australis*. Se aisló un nuevo agente del mismo grupo en la isla Flinders, al noreste de Tasmania. La diferencia genética de esta rickettsia con *R. australis* es significativa (Baird *et al.*, 1992).

Distribución geográfica. La enfermedad original se limita al territorio comprendido entre Queensland y Sydney, en Nueva Gales del Sur, Australia. La nueva enfermedad de fiebre manchada se distribuye por las islas de Flinders y Tasmania, y por Gippsland, en Victoria, en el sudeste de Australia (Graves *et al.*, 1993).

Presentación en el hombre. La enfermedad por *R. australis* es esporádica y la enfermedad causada por el nuevo agente recién se está conociendo. En la isla Flinders, con una población de 1.000 habitantes, la incidencia anual es de casi 1%. Entre octubre y diciembre de 1989 ocurrieron 17 nuevos casos. En total se diagnosticaron 24 casos, tanto en Flinders como en el sudeste del país (Graves *et al.*, 1993).

Presentación en los animales. En una encuesta serológica realizada en animales silvestres en una zona de Queensland, se identificaron reaccionantes entre varias especies de marsupiales y roedores. En el sudeste de Australia, donde predomina la variante Flinders de *R. australis*, se hizo un estudio por inmunofluorescencia indirecta en 312 perros domésticos o de granjas y se encontró que 11,2% de los perros tenían anticuerpos para *R. australis*. Mientras que los perros controles de Nueva Zelandia resultaron negativos, 15% de los perros de la isla Flinders resultaron positivos.

De los sueros de varias especies de vertebrados nativos, especialmente la rata *Rattus fuscipes*, capturados en Gippsland, Victoria, 89% dieron resultados positivos a la prueba de ELISA competitiva. En la isla Flinders se examinó por la misma prueba a 37 animales silvestres entre mamíferos placentarios y marsupiales: 8 (22%) resultaron positivos (Graves *et al.*, 1993).

La enfermedad en el hombre. *R. australis* produce una enfermedad maculosa benigna similar a la fiebre botonosa y a la ixodo-rickettsiosis asiática. Frecuentemente se observa una escara en el lugar donde se ha prendido la garrapata en estado larval o adulto, y adenopatía regional dolorosa. La erupción que aparece en la primera semana de la enfermedad desaparece pronto después de la fiebre. La fiebre manchada de la isla Flinders (*Flinders Island spotted fever-FISF*), difiere muy

poco del tifus de Queensland en su aspecto clínico. La escara que deja la garrapata se encuentra en una proporción menor de pacientes y también es menor la frecuencia de linfadenopatía.

El tratamiento consiste en administrar tetraciclina o doxiciclina.

La enfermedad en los animales. No se conoce la evolución de la infección en los marsupiales y roedores, ni se observaron signos de enfermedad en perros atacados por garrapatas infectadas. En un perro inoculado experimentalmente con *R. australis* no se pudo comprobar la rickettsemia al efectuarse los exámenes seriados (Sexton *et al.*, 1991).

Fuente de infección y modo de transmisión. La historia natural de *R. australis* no es aún bien conocida. En un foco del sudeste de Queensland se aisló *R. australis*, o el nuevo agente o variante FISF, de dos especies de garrapatas: *Ixodes holocyclus* e *I. tasmani*. Otra garrapata que se asocia con la infección es *Ixodes cornuatus*. Ninguna de estas garrapatas ha sido encontrada infectada en la isla Flinders. Un paciente de esa isla, del cual se aisló una rickettsia, fue picado por *Aponomma hydrosauri* nueve días antes de enfermarse, pero no hay seguridad de que esa garrapata haya sido el vector. La infección del hombre se asocia desde hace mucho tiempo a la picadura de *I. holocyclus*, una especie que se alimenta sobre una gran variedad de animales vertebrados y se prende a menudo al hombre.

Diagnóstico. La enfermedad debe distinguirse del tifus de las malezas (*R. tsutsugamushi*), del tifus endémico murino (*R. typhi*) y de la fiebre Q, que también se presentan en Australia.

El aislamiento de *R. australis* se puede lograr mediante la inoculación de la sangre de pacientes febriles en cobayos y ratones lactantes. Los sueros de ratones convalescientes inoculados con material que contiene *R. australis* poseen anticuerpos especie específicos, que permiten distinguirlos de otros antígenos rickettsiales del grupo de las fiebres maculosas por medio de la prueba de fijación del complemento. La siembra en monoplacas de BGMK (*Buffalo green monkey kidney*) ha dado resultados satisfactorios después de un mes de incubación en 5% de CO₂ a 34,5 °C.

Control. Las medidas de control son similares a las que se aplican para las infecciones causadas por rickettsias del grupo de las fiebres maculosas.

Bibliografía

Baird, R.W., M. Lloyd, J. Stenos *et al.* Characterization and comparison of Australian human spotted fever group rickettsiae. *J Clin Microbiol* 30:2896-2902, 1992.

Burgdorfer, W. Queensland tick typhus. En: Hubbert, W.T., W.F. McCulloch, P.R. Schnurrenberger, eds. *Diseases Transmitted from Animals to Man*. 6th ed. Springfield, Illinois: Thomas; 1975.

Graves, S.R., L. Stewart, J. Stenos *et al.* Spotted fever group rickettsial infection in south-eastern Australia: isolation of rickettsiae. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 16:223-233, 1993.

Pickens, E.G., E.J. Bell, D.B. Lackman, W. Burgdorfer. Use of mouse serum in identification and serologic classification of *Rickettsia akari* and *Rickettsia australis*. *J Immunol* 94:883-899, 1965.

Sexton, D.J., J. Banks, S. Graves *et al.* Prevalence of antibodies to spotted fever group rickettsiae in dogs from southeastern Australia. *Am J Trop Med Hyg* 45:243-248, 1991.

TIFUS TRANSMITIDO POR PULGAS

CIE-10 A75.2 Tifus debido a *Rickettsia typhi*

Sinonimia. Tifus murino (transmitido por pulgas), tifus endémico, tifus urbano.

Etiología. *Rickettsia typhi* (*R. mooseri*), pertenece al mismo grupo que *R. prowazekii*, el agente del tifus epidémico transmitido por piojos, y *R. canada* (no patógena para el hombre), aislada de la garrapata *Haemaphysalis leporispalustris*. El grado de hibridación de ADN-ADN entre *R. typhi* y *R. prowazekii* es de 70 a 79% (Myers y Wisseman, 1980). *R. typhi* es más virulento para los cobayos que *R. prowazekii*. Mientras algunos de los antígenos son comunes entre ambas especies, otros son especie específicos. Desde el punto de vista inmunológico, las dos especies pueden distinguirse por medio de un desafío cruzado de cobayos vacunados o por la prueba de neutralización de toxinas en ratones (Weiss y Moulder, 1984).

Distribución geográfica. Hay zonas endémicas en todo el mundo.

Presentación en el hombre. Esporádica. De 1963 a 1967 se notificó en las Américas un promedio anual de 241 casos. Los países que notificaron casos durante ese período fueron Argentina, Brasil, Chile, Colombia (con más de la tercera parte del total), Costa Rica, Ecuador, Estados Unidos de América, México, Perú y Venezuela. En los Estados Unidos se produjeron unos 42.000 casos entre 1931 y 1946; a partir de 1946 la incidencia empezó a declinar, y desde 1961 se registran menos de 50 casos por año (Burgdorfer, 1975). La presentación de la enfermedad está asociada con la infestación de ratas. Si bien la incidencia de la enfermedad se redujo drásticamente, especialmente en los países desarrollados, persisten aún áreas enzoóticas en todos los continentes. En Texas, Estados Unidos, de 1980 a 1984 se presentó un total de 200 casos humanos; 74% de los pacientes residía en el sur del estado y 85% tuvieron que ser hospitalizados (Taylor *et al.*, 1986). La isla de Evia, Grecia, es una área endémica; en el hospital general de su ciudad capital se diagnosticaron 49 casos en 1985 (Tselantis *et al.*, 1992). Un caso de tifus murino apareció recientemente en Australia, después de 30 años de no diagnosticarse la enfermedad (Graves *et al.*, 1992). En Kuwait se presentaron 254 casos entre abril y agosto de 1978, especialmente entre las personas más pobres: 80% de sus viviendas estaban infestadas por ratas (Al-Awadi *et al.*, 1982). En el sudeste de Asia el tifus transmitido por pulgas es una enfermedad de las ciudades, pues allí el hombre y las ratas, con sus pulgas, comparten el mismo hábitat. En cambio, el tifus de las malezas es endémico en las áreas rurales. En Tailandia, donde el tifus murino es endémico, en 1985 se estableció un campo de refugiados para los khmers que huyeron de la guerra civil de la vecina Camboya. Después de solo ocho meses de haberse instalado los refugiados en el hospital de ese campo, se diagnosticaron 170 casos en cuatro meses, entre ellos algunos de tifus de las malezas. Al mismo tiempo se pudo observar un fuerte incremento de la población de ratas *Rattus exulans* (Brown *et al.*, 1988). En África se ha señalado también a Etiopía como país endémico, y en Asia a Myanmar (Birmania).

La incidencia es mayor en el verano y otoño, cuando las pulgas de las ratas son más activas.

Presentación en los animales. Los reservorios más importante de la infección son las ratas domésticas *Rattus norvegicus*, *R. rattus* y *R. exulans*. El vector princi-

pal es la pulga oriental de la rata, *Xenopsylla cheopis*. El ciclo básico de transmisión de la infección es rata-pulga-rata y, accidentalmente, rata-pulga-hombre. Se han encontrado muchas otras especies de animales silvestres y domésticos, así como varios de sus ectoparásitos, naturalmente infectadas o experimentalmente susceptibles, pero su importancia en la epidemiología del tifus endémico no parece significativa. Sin embargo, hay indicios de que además del ciclo básico puede haber una circulación adicional del agente en forma independiente del primer ciclo. Tal sería el caso de la infestación por la pulga *Ctenocephalides felis* del gato y de la zari-güeya. Esta pulga parasita con frecuencia a la zari-güeya en áreas rurales suburbanas del sur de California, Estados Unidos, donde no se encuentra el vector clásico *X. cheopis* y las ratas son serológicamente negativas.

La tasa de infección en las ratas varía mucho según los diferentes focos enzoóticos.

La enfermedad en el hombre. El período de incubación es de 6 a 14 días. La enfermedad tiene una sintomatología similar a la del tifus epidémico transmitido por piojos, pero es de curso más corto y benigno. Se presenta con fiebre, cefalalgia intensa y dolores generalizados. A los 5 ó 6 días del comienzo de la fiebre aparece la erupción macular, que se observa primero en el tronco y luego en las extremidades, pero que no afecta la palma de las manos ni la planta de los pies o la cara. La sintomatología incluye también tos, nerviosismo, náusea y vómitos. En el campo de refugiados de Tailandia, los síntomas principales fueron fiebre persistente, cefalalgia retroorbital y mialgias. Entre los 200 casos que se presentaron en el sur de Texas, la erupción cutánea se manifestó solo en 58,1% de los pacientes y la náusea en 44,9%. Las complicaciones son raras. En los pacientes no tratados la convalecencia puede extenderse por varios meses. La letalidad aumenta con la edad; en los Estados Unidos actualmente es inferior a 1% para todas las edades.

El tratamiento consiste en la administración de tetraciclina o sus análogos de larga actuación, como la doxiciclina o la minociclina. Con este tratamiento la fiebre cede en pocos días.

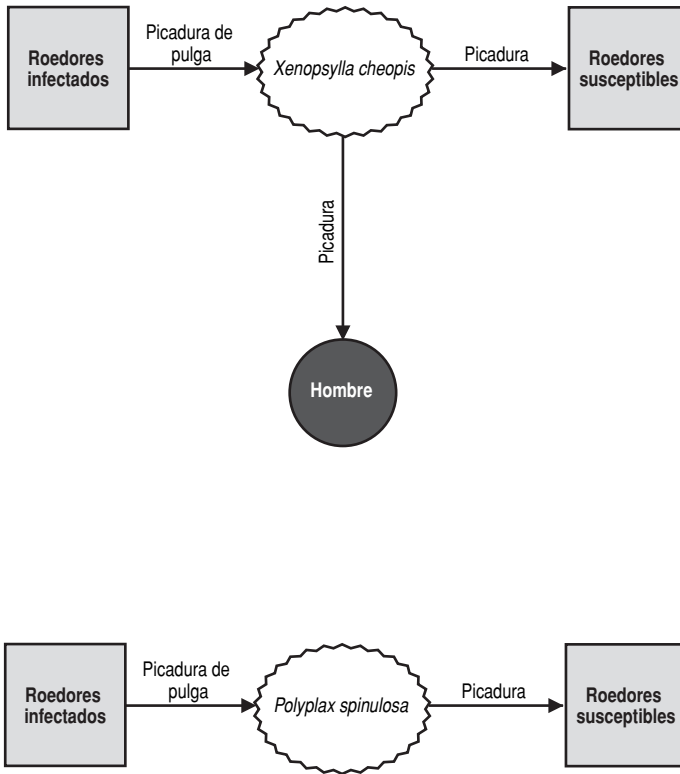
La enfermedad en los animales. En las ratas se presenta una rickettsemia durante la primera semana de la infección. El agente puede mantenerse viable por largos períodos en el cerebro y otros órganos. La infección es asintomática.

Fuente de infección y modo de transmisión (figura 8). El reservorio más importante de *R. typhi* es la rata y el vector principal es su pulga, *X. cheopis*. La pulga se infecta al alimentarse sobre el huésped en el período de rickettsemia. El agente se multiplica en el intestino y los túbulos de Malpigio, sin causar daño aparente a la pulga. El vector elimina *R. typhi* por sus heces durante toda su vida, pero no por la saliva. No hay transmisión de la infección de *X. cheopis* a su progenie y la infección de nuevas generaciones de pulgas se produce siempre por medio de sus huéspedes. La infección en otras especies de pulgas sigue las mismas pautas.

La infección se transmite de rata a rata por medio de la pulga *X. cheopis* y del piojo *Polyplax spinulosa*. El agente sobrevive mucho tiempo en las heces de la pulga y, dentro de las madrigueras contaminadas, la infección puede producirse por contacto con las mucosas de la conjuntiva y la boca, o por inhalación.

El hombre se infecta cuando la pulga de la rata u otra pulga, como *Ctenocephalides felis*, lo pica y defeca sobre su piel. Al rascarse, el hombre introduce la materia fecal contaminada a través de la picadura u otra abrasión de la piel. Lo mismo sucede si se revienta una pulga infectada sobre la piel. Es probable también que el hombre pueda

**Figura 8. Tifus transmitido por pulgas (*Rickettsia typhi*).
Ciclo de transmisión.**



adquirir la infección por vías tales como la conjuntiva o por inhalación. No obstante, esos modos de transmisión son poco importantes.

La difusión de la enfermedad en el hombre está determinada por el grado de la enzootia en las ratas y el contacto que tiene con esos animales y sus pulgas. Si bien la enfermedad anteriormente se presentaba sobre todo en áreas urbanas y en edificios con abundancia de ratas, actualmente se observa su extensión a las áreas rurales.

Papel de los animales en la epidemiología. Es una infección de las ratas que se transmite accidentalmente al hombre por medio de las pulgas. Los gatos y las zari-güeyas pueden llevar la pulga *Ctenocephalides felis* infectada al ambiente humano. La infección no se transmite de hombre a hombre.

Diagnóstico. El aislamiento del agente se puede lograr en el período febril por inoculación de sangre del paciente en cobayos machos y huevos embrionados. En los cobayos, la infección produce la reacción de Neil-Mooser (adhesión de la túnica vaginal que no permite la reintroducción de los testículos en el abdomen). Esta reac-

ción se presenta tanto con el agente del tifus murino como con los del grupo de fiebres maculosas.

Las pruebas de fijación del complemento y de inmunofluorescencia indirecta son muy útiles; actualmente la última es la más empleada. El inconveniente con la prueba de fijación del complemento son los sueros anticomplementarios. La prueba de inmunofluorescencia tiene además la ventaja que se puede adecuar para distinguir anticuerpos IgM e IgG (Wisseman, 1982). Los anticuerpos aparecen al final de la segunda semana de la enfermedad, llegan al máximo en las dos semanas siguientes y luego declinan lentamente (Elisberg y Bozeman, 1979). La especificidad de grupo es buena, aunque en pacientes humanos hay dificultades para distinguir el tifus murino del epidémico, lo cual no sucede en el caso de los roedores. En la prueba de fijación del complemento, el uso de antígenos especie específicos lavados permite diferenciar el tifus murino del epidémico.

Control. Las medidas de control deben dirigirse en primer término contra el vector y luego contra los roedores. Para reducir el índice de pulgas en las ratas se aplican insecticidas de acción residual en las vías de paso, madrigueras y refugios de ratas. Una vez combatidas las pulgas, se debe proceder al control de la población de ratas mediante la aplicación de raticidas. Se imponen además medidas de saneamiento ambiental, tales como la eliminación de refugios y posibles fuentes de alimentación, así como la construcción de edificios a prueba de ratas.

Bibliografía

Adams, W.H., R.W. Emmons, J.E. Brooks. The changing ecology of murine (endemic) typhus in Southern California. *Am J Trop Med Hyg* 19:311-318, 1970.

Al-Awadi, A.R., N. Al-Kazemi, G. Ezzat, A.J. Saah, C. Shepard, T. Zaghoul *et al.* Murine typhus in Kuwait in 1978. *Bull World Health Organ* 60:283-289, 1982.

Benenson, A.S., ed. *El control de las enfermedades transmisibles en el hombre*. 15.ª ed. Informe Oficial de la Asociación Estadounidense de Salud Pública. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 1992. (Publicación Científica 538).

Brown, A.E., S.R. Meek, N. Maneechai, G.E. Lewis. Murine typhus among Khmers living at an evacuation site on Thai-Kampuchean border. *Am J Trop Med Hyg* 38:168-171, 1988.

Burgdorfer, W. Murine (flea-borne) typhus fever. En: Hubbert, W.T., W.F. McCulloch, P.R. Schnurrenberger, eds. *Diseases Transmitted from Animals to Man*. 6th ed. Springfield, Illinois: Thomas; 1975.

Elisberg, B.L., F.M. Bozeman. The rickettsiae. En: Lennette, E.H., N.J. Schmidt, eds. *Diagnostic Procedures for Viral, Rickettsial and Chlamydial Infections*. Washington, D.C.: American Public Health Association; 1979.

Graves, S.R., J. Banks, B. Dwyer, G.K. King. A case of murine typhus in Queensland. *Med J Aust* 156:650-651, 1992.

Myers, W.F., C.L. Wisseman, Jr. Genetic relatedness among the typhus group of rickettsiae. *Int J Syst Bacteriol* 30:143-150, 1980.

Organización Panamericana de la Salud. *Casos notificados de enfermedades de declaración obligatoria en las Américas, 1967*. Washington, D.C.: OPS; 1970. (Publicación Científica 199).

Snyder, J.C. The typhus group. En: Beeson, P.B., W. McDermott, J.B. Wyngaarden, eds. *Cecil Textbook of Medicine*. 15th ed. Philadelphia: Saunders; 1979.

Taylor, J.P., T.G. Betz, J.A. Rawlings. Epidemiology of murine typhus in Texas. 1980 through 1984. *JAMA* 255:2173-2176, 1986.

Tselentis, Y., T.L. Babalis, D. Chrysanthos *et al.* Clinico-epidemiological study on the Greek island Evia. *Europ J Epidemiol* 8:268-272, 1992.

Weiss, E., J.W. Moulder. Rickettsiales. Gieszczykiewicz 1939. En: Krieg, N.R., J.G. Holt, eds. Vol. 1: *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1984.

Wisseman, Jr., C.L. Rickettsial disease. En: Wyngaarden, J.B., L.H. Smith, Jr., eds. *Cecil Textbook of Medicine*. 16th ed. Philadelphia: Saunders: 1982.

Zdrodovskii, P.F., E.M. Golinevich. *The Rickettsial Diseases*. Oxford: Pergamon Press; 1960.

TIFUS ZOONÓTICO POR *RICKETTSIA PROWAZEKII*

CIE-10 A75.0 Tifus epidémico debido a *Rickettsia prowazekii* transmitido por piojos

Hasta hace pocos años, se consideraba al tifus epidémico o clásico como una infección exclusivamente humana que se transmitía de hombre a hombre por medio del piojo del cuerpo Pediculus humanus. Con excepción del humano, no se conocía ningún otro reservorio del agente etiológico Rickettsia prowazekii. Sin embargo, en las investigaciones de los últimos años llevadas a cabo en los Estados Unidos de América, se comprobó que en ese país existe en la naturaleza un amplio reservorio de R. prowazekii que es independiente del hombre.

Sinonimia. Tifus silvestre por *R. prowazekii*.

Etiología. *Rickettsia prowazekii* se aisló de la ardilla voladora oriental *Glaucomys volans volans* de Florida, Estados Unidos. Esta rickettsia no se distingue antigénicamente, ni por la prueba de toxina-neutralización, de las cepas clásicas del agente etiológico del tifus epidémico transmitido por piojos (Bozeman *et al.*, 1975).

Distribución geográfica. El agente se ha aislado de ardillas voladoras o de sus ectoparásitos solamente en Virginia y Florida, Estados Unidos. Sin embargo, hay indicios de que la distribución es mucho más amplia, a juzgar por la procedencia de los casos humanos. La distribución del huésped natural, la ardilla voladora, abarca todo el este de los Estados Unidos y el sur del Canadá (McDade *et al.*, 1980).

Presentación en el hombre. Esporádica. De 1976 a 1979, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, de los Estados Unidos, examinaron 1.575 sueros para diagnosticar enfermedades rickettsiales. De esos sueros, 1.349 (85,7%) resultaron negativos a todos los antígenos rickettsiales y 226 (14,3%) dieron resultados positivos para diferentes enfermedades causadas por estos agentes. De estos últimos, ocho (3,5%) resultaron positivos para *R. prowazekii*; cinco de los enfermos procedían de Georgia y los otros tres de Massachusetts, Pensilvania y Tennessee. Los pacientes no estaban parasitados por piojos humanos y ninguno de sus contac-

tos se enfermó, de modo que no se trataba del ciclo clásico de transmisión hombre-piojo-hombre. Dos de los pacientes declararon haber tenido contacto con ardillas voladoras (McDade *et al.*, 1980). Entre julio de 1977 y enero de 1980 se diagnosticaron siete casos esporádicos en Carolina del Norte, Virginia y Virginia Occidental, que tampoco estaban asociados con piojos humanos (Duma *et al.*, 1981).

Presentación en los animales. De 1972 a 1975, se estudiaron serológicamente 557 ejemplares de ardillas voladoras capturadas en Florida, Maryland y Virginia, Estados Unidos; 54,2% resultaron positivas. El máximo de seroconversiones en esos animales se observó en el otoño y principios del invierno, época que coincide con la máxima abundancia de ectoparásitos en las ardillas. La infección se propaga rápidamente entre los animales jóvenes en el otoño, cuando se aglomeran en sus nichos. No se encontraron otras especies animales infectadas en esos hábitats (Sonenshine *et al.*, 1978).

La enfermedad en el hombre. La enfermedad aparece en forma brusca, con fiebre, cefalalgia, mialgias y exantemas. Excepto algunos casos graves, la enfermedad parece más benigna que el tifus epidémico clásico transmitido por piojos (Duma *et al.*, 1981). Algunos pacientes también tienen náuseas, vómitos y diarrea. En otra serie de enfermos, los exantemas se presentaron en 4 de los 8 pacientes. La enfermedad tuvo un curso de 2 a 3 semanas en los pacientes que no fueron tratados apropiadamente. El curso fue más corto en los pacientes tratados con tetraciclinas o cloranfenicol (McDade *et al.*, 1980).

La enfermedad en los animales. No se conoce el curso natural de la infección en las ardillas voladoras. Los animales inoculados por vía intraperitoneal con dosis altas del agente murieron al séptimo día. La rickettsemia en animales infectados experimentalmente dura de 2 a 3 semanas.

Fuente de infección y modo de transmisión. El último brote de tifus epidémico transmitido por piojos en los Estados Unidos data de 1922. Un caso comprobado en 1950 se adquirió fuera del país y el tifus recrudesciente (enfermedad de Brill-Zinsser) pudo observarse solo en los sobrevivientes de los campos de concentración o en los inmigrantes de los países de Europa oriental (McDade *et al.*, 1980).

Los casos de infección humana por *R. prowazekii* ocurridos últimamente tienen un carácter zoonótico, al contrario del tifus epidémico clásico transmitido por piojos humanos.

El reservorio, probablemente único, del tifus silvestre es la ardilla voladora, *Glaucomys volans volans*, cuya tasa de infección es alta y cuya rickettsemia se prolonga varias semanas. La experimentación ha demostrado que la infección no se transmite entre esos animales por cohabitación y que, de los numerosos ectoparásitos que los infestan, el piojo *Neohaematopinus sciuropteri* es el vector responsable de la transmisión. Aún no se conoce bien el modo de transmisión al hombre. El piojo de las ardillas, *N. sciuropteri*, no se alimenta sobre el hombre. La pulga de las ardillas, *Orchopeas howardii*, se infecta pero es incapaz de transmitir la infección a las ardillas susceptibles. Existe la posibilidad de que esta pulga que pica al hombre pueda transmitirle la infección si se aplasta sobre la piel abrasada, o de que el hombre se infecte por aerosoles originados por las heces del piojo de las ardillas, en particular durante los períodos epizooticos más intensos (Bozeman *et al.*, 1981).

Los casos descritos hasta ahora corresponden en su mayoría a pobladores de áreas rurales, algunos de los cuales manifestaron haber tenido contacto con ardillas voladoras.

doras. La época en que ocurrieron los casos humanos ha coincidido con el período más intenso de transmisión entre las ardillas: de noviembre a marzo.

Diagnóstico. Hasta ahora el diagnóstico de los casos humanos se realizó por pruebas de laboratorio, tales como las de fijación del complemento, inmunofluorescencia indirecta, toxina-neutralización y de absorción cruzada.

Control. El pequeño número de casos humanos comprobados no justifica medidas especiales.

Bibliografía

Bozeman, F.M., S.A. Masiello, M.S. Williams, B.L. Elisberg. Epidemic typhus rickettsiae isolated from flying squirrels. *Nature* 255:545-547, 1975.

Bozeman, F.M., D.E. Sonenshine, M.S. Williams, D.P. Chadwick, D.M. Lauer, B.L. Elisberg. Experimental infection of ectoparasitic arthropods with *Rickettsia prowazekii* (GvF-16 strain) and transmission to flying squirrels. *Am J Trop Med Hyg* 30:253-263, 1981.

Duma, R.J., D.E. Sonenshine, F.M. Bozeman, J.M. Veazey, Jr., B.L. Elisberg, D.P. Chadwick *et al.* Epidemic typhus in the United States associated with flying squirrels. *JAMA* 245:2318-2323, 1981.

McDade, J.E., C.C. Shepard, M.A. Redus, V.F. Newhouse, J.D. Smith. Evidence of *Rickettsia prowazekii* infections in the United States. *Am J Trop Med Hyg* 29:277-284, 1980.

Sonenshine, D.E., F.M. Bozeman, M.S. Williams, S.A. Masiello, D.P. Chadwick, N.I. Stocks *et al.* Epizootiology of epidemic typhus (*Rickettsia prowazekii*) in flying squirrels. *Am J Trop Med Hyg* 27:339-349, 1978.

Parte II

VIROSIS

CORIOMENINGITIS LINFOCÍTICA

CIE-10 A87.2 Coriomeningitis linfocítica

Sinonimia. Enfermedad de Armstrong.

Etiología. Virus de genoma ARN, monocatenario, del género *Arenavirus*, familia Arenaviridae. Los viriones son redondos, ovales o pleomórficos, con un diámetro promedio de 110 a 130 nm. En el interior del virión se observan gránulos de aspecto de granos de arena, que son característicos y que le dan el nombre a la familia. En la superficie del virión hay proyecciones huecas en forma de palos de golf. Todos los arenavirus se caracterizan por producir una infección persistente en los roedores, que son sus reservorios. El huésped principal y reservorio del virus de la coriomeningitis linfocítica (CML) es el ratón doméstico (*Mus musculus*).

Distribución geográfica. En contraposición a otros arenavirus que tienen una distribución geográfica delimitada, el virus CML se ha registrado en las Américas, Asia y Europa (Morita, 1997). La distribución del virus CML es focal porque las colonias del roedor están separadas entre sí y generalmente no se mezclan, por lo cual la distribución de los casos humanos también es focal. Se han presentado casos humanos de CML en Argentina, Brasil, El Salvador, Estados Unidos de América, Japón y varios países europeos. Hay dudas, sin embargo, sobre la correcta comprobación de la infección en algunos de los casos. No se ha demostrado la presencia del agente en África ni Australia.

Presentación en el hombre. La enfermedad es esporádica y poco común, pero en ocasiones hay brotes. La distribución de la infección humana relacionada con ratones domésticos corresponde a la presencia del virus en las colonias de los animales. Se pueden presentar casos esporádicos durante varios años en la misma manzana de una ciudad o población. En la antigua República Federal de Alemania los casos clínicos asociados con ratones se registran solo en el norte y noroeste, donde la tasa de reactores serológicos en la población rural alcanza en algunas encuestas el 10%. En cambio, en el sur del país, donde no se han observado casos clínicos, la tasa de reactores es de 0,18% a 1,6%. La incidencia de casos clínicos por año es muy baja; se estimó que en la antigua Alemania occidental se producían anualmente alrededor de 1.000 infecciones por el virus CML (Ackermann, 1982). En los Estados Unidos, durante 18 años se examinaron cerca de 1.600 casos de enfermedad del sistema nervioso central del personal militar; se comprobó que 8% se debía al virus CML y que solo había unos siete casos por año (Casals, 1982).

Debido a la costumbre de mantener hámsters (cricetos) en los hogares, se han presentado casos relacionados con estos animales en la antigua República Federal de Alemania (47 casos de noviembre de 1968 a mayo de 1971, distribuidos en casi todo el país) y en los Estados Unidos (181 casos de diciembre de 1973 a abril de 1974, en 12 estados, con 57 casos en Nueva York y otros tantos en California). Todos los hámsters que dieron origen al brote en los Estados Unidos procedían de un mismo criadero comercial, si bien fueron adquiridos de diferentes proveedores.

En la Argentina se realizó un estudio serológico, por inmunofluorescencia indirecta, en 7.227 personas de 41 localidades del área endémica de otro arenavirus, el virus Junín (agente de la fiebre hemorrágica argentina). En promedio, 2,4% de las personas dieron reacciones positivas para el virus CML, habiéndose encontrado en dos distritos una tasa de 6,1% de reaccionantes (Ambrosio *et al.*, 1994).

En Baltimore, Estados Unidos, se estudiaron por la prueba de inmunosorción enzimática (ELISA) 1.149 sueros de habitantes urbanos de condición económica baja y se encontró una prevalencia de 4,7% para el virus CML. Según la declaración de los encuestados, en sus casas había un número alto de ratones (Childs *et al.*, 1991).

También se han presentado casos de la enfermedad en personal de laboratorio que trabaja con cultivos celulares inadvertidamente contaminados con el virus CML, que generalmente no es citopático, o que había tenido contacto con colonias de animales infectados. Los tumores transplantables contaminados con el virus CML implican otro riesgo para el personal de laboratorio. En la década de los setenta, los tumores transplantables de hámsters estaban aparentemente infectados (Jahrling y Peters, 1992). En 1973–1975, en los Estados Unidos se registraron tres brotes, con 65 casos, entre el personal de laboratorio que trabajaba con hámsters injertados con tumores que contenían el virus CML (Gregg, 1975). Mediante la investigación epidemiológica realizada en dos institutos, se demostró que el origen de los brotes se debía a líneas de células tumorales (con origen en hámsters) adquiridos en una misma firma de productos biológicos. También se ha notificado un brote de CML en personal de laboratorio que trabajaba con ratones atómicos en un instituto estadounidense de investigación sobre el cáncer. Se encontró una seroprevalencia general de 10% en 82 empleados examinados, los cuales, en su mayoría, habían intervenido en el cuidado de los animales o habían manipulado o tocado en forma directa a los ratones y sus tejidos (Dykewicz *et al.*, 1992).

La enfermedad humana se presenta generalmente en los meses fríos. Algunos investigadores consideran que esta estacionalidad depende de la densidad de la población de los ratones, mientras otros la relacionan con la migración de estos animales hacia las casas y graneros en busca de abrigo (Johnson, 1991).

Presentación en los animales. Muchas especies animales son susceptibles al virus CML y se han encontrado varias especies naturalmente infectadas; sin embargo, no hay duda de que el huésped y el reservorio natural son los ratones domésticos (*Mus musculus*). En la antigua República Federal de Alemania, donde se estudiaron varias especies de ratones, se encontró una alta incidencia de CLM en ratones domésticos y en el ratón de campo (*Apodemus sylvaticus*). En edificios de institutos de investigación donde se registraron casos humanos, se encontró la infección en cerca de 40% de las colonias de ratones; alrededor de 50% de los roedores eran portadores del virus. La infección solo se transmite de un animal a otro en el

ratón doméstico, con excepción del hámster dorado (*Mesocricetus auratus*), que adquiere la infección de ratones y ésta se propaga entre sus congéneres (Lehmann-Grube, 1982).

La enfermedad en el hombre. La infección tiene un curso variable, desde clínicamente inaparente a mortal en algunos casos, muy raros. En general es una enfermedad benigna. En su mayoría, los casos presentan una sintomatología similar a la de la influenza. El período de incubación dura de una a dos semanas. La forma clínica similar a la influenza —con fiebre, dolor de cabeza, mialgias, leucopenia y trombocitopenia— puede resolverse en pocos días, o algunos pacientes pueden sufrir una recaída con síntomas meníngeos entre los 15 y 21 días del comienzo de la enfermedad. La meningitis también puede presentarse desde un principio, sin que la precedan otros síntomas, pero en este caso la incubación es más larga (2 a 3 semanas). Los síntomas consisten en rigidez de la nuca, fiebre, cefalalgia, malestar y dolores musculares. El líquido cefalorraquídeo contiene desde menos de 100 hasta más de 3.000 células por ml, de las cuales entre 80 y 95% son linfocitos (de ahí el nombre de la enfermedad). En raras ocasiones puede haber meningoencefalitis, con alteración de los reflejos profundos, parálisis, anestesia cutánea y somnolencia. Las secuelas crónicas y la muerte son poco frecuentes.

Algunos pacientes pueden presentar complicaciones, tales como orquitis, miopericarditis, artritis o alopecia; estas últimas aparecen durante la convalecencia. Es posible que estas complicaciones y el segundo período febril se deban a un fenómeno inmunopatológico (Johnson, 1991). La infección puede interferir con la gestación, como también causar daño prenatal en el niño (encefalitis, hidrocefalia, coriorretinitis) (Ackermann, 1982).

El tratamiento es sintomático. No hay un tratamiento específico.

La enfermedad en los animales. Los animales naturalmente infectados, incluido el ratón doméstico, no muestran síntomas clínicos en general.

En el laboratorio se observó el curso de la infección en una colonia de ratones infectada de modo natural. Si bien 50% de los animales estaban infectados, la morbilidad fue inferior a 20%. Muchos de los ratones jóvenes sufrieron atraso en el desarrollo y alrededor de 40% se recuperaron por completo. Los que se infectaron *in utero* mantuvieron el virus durante toda su vida. Con el transcurso del tiempo, la proporción de ratones con infección persistente fue aumentando y a los cuatro años se comprobaron altos títulos de virus en todos los animales, incluidos los que no padecían la enfermedad. La infección en la colonia solo se transmitía de modo congénito, en contraste con lo antes sucedido, cuando algunos animales nacían libres del virus y al poco tiempo se infectaban por contacto. Se cree que en la naturaleza la infección se mantiene entre los ratones por transmisión transovárica y que la infección congénita es la regla.

La infección experimental en ratones adultos produce una enfermedad aguda, después de un período de incubación de 5 a 6 días. La enfermedad puede terminar en la muerte o en la completa recuperación, con la respuesta inmune normal y la eliminación del virus. Durante la enfermedad, el animal experimenta un ataque convulsivo característico y a menudo mortal, si se le toma de la cola y se le hace girar con rapidez. La coriomeningitis linfocítica aguda está asociada a la inmunosupresión general que aparece durante la segunda semana de la infección y persiste por varias semanas. El mecanismo de la inmunosupresión consistiría en la interferencia

del virus con la maduración de las células T (Thomsen *et al.*, 1982). Un cuadro completamente diferente se observa en ratones infectados en la época perinatal, durante los primeros cinco días de vida. Si bien estos animales sufren por varias semanas un gran atraso en el desarrollo y cierto número de ellos puede morir, los sobrevivientes se recuperan por completo, aunque el virus sigue replicándose con altos títulos en todos los órganos, durante su vida. Esta tolerancia inmunológica al virus de la coriomeningitis ha sido motivo de numerosas investigaciones, pero aún no está del todo aclarada. Una posibilidad es que la infección de las células T helper pueda estar implicada en la supresión de la respuesta inmune específica al virus CML, que se observa en los ratones persistentemente infectados (Ahmed *et al.*, 1987).

La infección persistente es una característica no solo del virus CML sino, más precisamente, de todos los arenavirus para los que especies de ratones y de hámsters sirven de huéspedes reservorios. En estos animales hay una supresión notable de la inmunidad celular y de anticuerpos neutralizantes, pero se pueden detectar anticuerpos por la prueba de inmunofluorescencia y de fijación del complemento. Los ratones con infección tolerante persistente (sobre todo si la adquirieron poco después de nacer) sufren generalmente de glomerulonefritis, lo que acorta unos meses su vida normal. La lesión se debe al depósito del complejo virus-anticuerpos en los riñones.

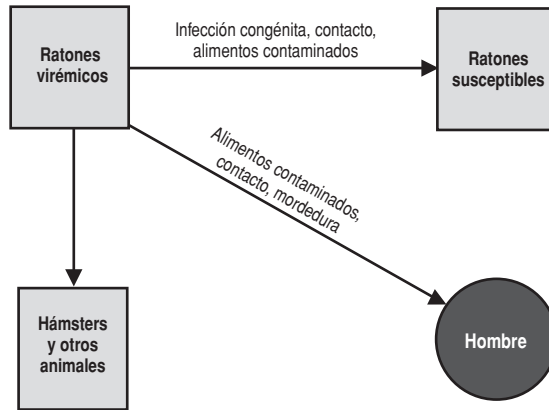
La respuesta de los ratones de laboratorio está condicionada no solo por su edad, sino también por la cepa del virus y la vía de administración. El hámster también queda infectado por mucho tiempo, pero no por toda la vida, ya que finalmente elimina el virus (Skinner *et al.*, 1976).

Entre 1980 y 1990, en las colonias de marmosetas y tamarinos de 10 zoológicos de los Estados Unidos hubo 12 brotes de hepatitis de los calitrícidos, atribuida al virus CML o a uno muy emparentado (Fenner *et al.*, 1993). Esta enfermedad también se ha notificado entre marmosetas pigmeas (*Cebuella pygmaea*) y en un mono de Goeldi (*Callimico goeldii*) de un zoológico alemán (Asper *et al.*, 2001).

Al considerar las pautas de la infección, tanto natural como experimental, se podría concluir que la infección horizontal es poco importante desde una perspectiva epidemiológica, mientras que la infección vertical se convierte en crónica y persiste en los ratones, de modo que estos contaminan en forma continua el ambiente con sus excretas (Johnson, 1981).

Fuente de infección y modo de transmisión (figura 9). El reservorio principal y probablemente único es el ratón. Todas las demás especies animales, incluido el hombre, contraen la infección de los ratones. En estos, la infección es persistente, mientras que en el hombre y otros animales es de duración limitada. Los ratones eliminan el virus por secreciones nasales, orina, semen, heces y leche. La infección congénita y neonatal es muy importante en esta especie. El virus se transmite tanto vertical como horizontalmente.

El modo de transmisión de la infección de los ratones al hombre no es bien conocido, pero de acuerdo con algunas observaciones las vías de entrada pueden ser varias. Se han presentado casos humanos por mordedura de ratones (y otros roedores) y por manipulación de ratones muertos. La parte superior del aparato digestivo es otra probable vía de penetración del virus, con alimentos contaminados por heces y orina de ratones. Las infecciones de laboratorio probablemente tienen lugar por vía respiratoria y conjuntival. A la vía respiratoria también se le atribuye importancia en otras circunstancias, aunque el agente es poco resistente a las condiciones ambientales.

Figura 9. Coriomeningitis linfocítica. Ciclo de transmisión.

Experimentalmente se ha podido demostrar la transmisión del virus por vectores artrópodos (garrapatas, piojos, chinches y mosquitos), pero no se sabe si este modo de transmisión se da en la naturaleza. Se ha aislado el virus de algunas pulgas, de roedores silvestres, de *Culicoides*, de varias especies de *Aedes*, garrapatas y cucarachas. La opinión prevalente de los investigadores es que, si los artrópodos desempeñaran algún papel, éste sería muy limitado.

El ratón puede transmitir la infección a otras especies de animales y, por medio de estos, al hombre. En algunos criaderos los hámsters y cobayos han contraído la infección, probablemente de ratones, y han originado a su vez múltiples casos humanos.

Papel de los animales en la epidemiología. La coriomeningitis linfocítica es una zoonosis. Los casos de transmisión interhumana son excepcionales; se conoce un caso en que la infección se adquirió durante la realización de una autopsia. La enfermedad también puede transmitirse en forma congénita (Barton y Hyndman, 2000). El mantenimiento de la infección depende en forma esencial de los ratones.

Diagnóstico. La confirmación del laboratorio se basa sobre pruebas serológicas y el aislamiento del virus. Los anticuerpos fijadores del complemento aparecen en la primera o segunda semana de la enfermedad y desaparecen en menos de seis meses. Los anticuerpos neutralizantes aparecen más tardíamente y persisten durante años. Un título significativo en la prueba de fijación del complemento (FC) es una buena evidencia diagnóstica. La prueba de seroneutralización debe basarse siempre sobre el aumento del título durante la enfermedad y la convalecencia. La prueba de inmunofluorescencia indirecta, que permite detectar la enfermedad más tempranamente, detecta anticuerpos IgM que revelan una infección reciente. La infección por virus CML también puede diagnosticarse por medio de las técnicas de ELISA y Western immunoblot (Brezin *et al.*, 2000), y de reacción en cadena de polimerasa de transcripción inversa (Park *et al.*, 1997). El aislamiento del virus se logra me-

dian­te inocu­la­ción de ratones, por vía intracerebral, con san­gre de pa­cien­tes febriles y tam­bién con líqui­do ce­falorraquídeo de pa­cien­tes con menin­gi­tis. Como es obvio, los ratones tie­nen que pro­ce­der de co­lonias libres de virus CML. El ais­la­mien­to se puede ha­cer tam­bién en cul­ti­vos ce­lu­la­res.

La in­fec­ción de ani­ma­les de la­bo­ra­to­rio con el virus CML, adema­s de sig­ni­fi­car un ries­go para el per­so­nal, con­sti­tu­ye un pro­ble­ma para la ex­pe­ri­men­ta­ción y puede in­vali­dar sus re­sul­ta­dos. Muchas cepas de virus pa­sa­das por ratones o man­te­ni­das en ellos se han en­con­tra­do con­ta­mi­na­das con el virus de corio­menin­gi­tis lin­fo­cítica. En una co­lonia in­fec­ta­da se puede ha­cer el diag­nós­ti­co se­ro­lógico por la prueba de fija­ción del co­m­ple­men­to (la prueba de se­roneu­tra­li­za­ción no ope­ra) o por la prueba de in­mu­no­fluores­cen­cia, con el hí­ga­do de ratones sos­pe­chosos. Para con­fir­mar el diag­nós­ti­co tam­bién puede usarse la ino­cu­la­ción ex­pe­ri­men­tal. La ino­cu­la­ción in­tra­ce­re­bral con cepas neu­ro­tró­pi­cas de CML oca­sio­na­rá la en­fer­me­dad carac­te­rística y la muerte de ratones nor­ma­les, pero no de por­ta­do­res del virus. Otro mé­to­do es la ino­cu­la­ción en co­bayos de una sus­pen­sión de ór­ga­nos de ratones sos­pe­chosos.

Control. Con­si­ste sobre todo en el con­tro­l de la po­bla­ción de ratones de las ca­sas, me­diante me­di­das de hi­gie­ne am­bien­tal y uso de ro­den­ti­ci­das. Los ratones cap­tu­ra­dos o mu­er­tos por cual­quier causa no de­ben man­e­jarse con las ma­nos des­nu­das.

Cuan­do hay ca­sos de en­fer­me­dad trans­mi­ti­da por otros ani­ma­les, por ejem­plo hám­sters, se debe in­ves­ti­gar la pro­ce­den­cia de estos y evitar su ven­ta al pú­bli­co hasta que el criade­ro esté libre de la in­fec­ción.

En las co­lonias de ratones de la­bo­ra­to­rio debe efec­tuarse un con­tro­l se­ro­lógico, y sus ja­ulas e in­stalaciones de­ben acon­di­cio­narse para im­pe­dir que los ani­ma­les se esca­pen y que otros roe­do­res entren en ellas.

Las mu­je­res ges­tan­tes no de­ben man­te­ner en sus ho­ga­res hám­sters u otros roe­do­res.

Bibliografía

Ackermann, R. Infektionen mit dem Virus de Lymphozytaeren Choriomeningitis. *Bundesgesundhbl* 25:240-243, 1982.

Ackermann, R., W. Stille, W. Blumenthal, E.B. Helm, K. Keller, O. Baldus. Syrische Goldhamster als Übertrager von lymphozytaeren Choriomeningitis. *Dtsch Med Wochensh* 97:1725-1731, 1972.

Ahmed, R., C.C. Kin, M.B.A. Oldstone. Virus-lymphocyte interaction: T cells of the helper subset are infected with lymphocytic choriomeningitis virus during persistent infection in vivo. *J Virol* 61:1571-1576, 1987.

Ambrosio, A.M., M.R. Feuillade, G.S. Gamboa, J.I. Maiztegui. Prevalence of lymphocytic choriomeningitis virus infection in a human population of Argentina. *Am J Trop Med Hyg* 50:381-386, 1994.

Asper, M., P. Hofmann, C. Osmann, J. Funk, C. Metzger, M. Bruns *et al.* First outbreak of callitrichid hepatitis in Germany: genetic characterization of the causative lymphocytic choriomeningitis virus strains. *Virology* 284(2):203-213, 2001.

Barton, L.L., N.J. Hyndman. Lymphocytic choriomeningitis virus: reemerging central nervous system pathogen. *Pediatrics* 105(3):E35, 2000.

Brezin, A.P., P. Thulliez, B. Cisneros, M.B. Mets, M.F. Saron. Lymphocytic choriomeningitis virus chorioretinitis mimicking ocular toxoplasmosis in two otherwise normal children. *Am J Ophthalmol* 130(2):245-247, 2000.

Casals, J. Arenavirus. En: Evans, A.S., ed. *Viral infections of humans: epidemiology and control*. New York: Plenum; 1976.

Casals, J. Arenavirus. En: Evans, A.S., ed. *Viral infections of humans*. 2nd ed. New York: Plenum; 1982.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Follow up on hamster associated LCM infection. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 23:131-132, 1974.

Childs, J.E., G.E. Glass, T.G. Ksiazek *et al.* Human-rodent contact and infection with lymphocytic choriomeningitis and Seoul viruses in an inner-city population. *Am J Trop Med Hyg* 44:117-121, 1991.

Dykewicz, C.A., V.M. Dato, S.P. Fisher-Hoch, M.V. Howarth, G.I. Perez-Oronoz, S.M. Ostroff *et al.* Lymphocytic choriomeningitis outbreak associated with nude mice in a research institute. *JAMA* 267(10):1349-1353, 1992.

Fenner, F.J., E.P. Gibbs, F.A. Murphy, R. Rott, M.J. Studdert, D.O. White. *Veterinary virology*. 2nd ed. San Diego: Academic Press; 1993.

Gregg, M.B. Recent outbreaks of lymphocytic choriomeningitis in the United States of America. *Bull World Health Organ* 52:549-554, 1975.

Hotchin, J. The biology of lymphocytic choriomeningitis infection: virus-induced immune disease. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 27:479-499, 1962.

Hotchin, J. *Persistent and slow virus infections*. Vol 3: Monograph in Virology. Basilea: Karger; 1971.

Hotchin, J.E., L.M. Benson. Lymphocytic choriomeningitis. En: Davis, J.W., L.H. Karstad, D.O. Trainer, eds. *Infectious diseases of wild mammals*. Ames: Iowa State University Press; 1970.

Hotchin, J., E. Sikora. Laboratory diagnosis of lymphocytic choriomeningitis. *Bull World Health Organ* 52:555-560, 1975.

Hotchin, J., W. Kinneh, E. Sikora. Some observations on hamster-derived human infection with lymphocytic choriomeningitis virus. *Bull World Health Organ* 52:561-566, 1975.

Jahrling, P.B., C.J. Peters. Lymphocytic choriomeningitis virus. A neglected pathogen of man. [Editorial]. *Arch Pathol Lab Med* 116:486-488, 1992.

Johnson, K.M. Arenaviruses: diagnosis of infection in wild rodents. En: Kurstak, E., C. Kurstak, eds. *Comparative diagnosis of viral diseases*. Vol. 4. New York: Academic Press; 1981.

Johnson, K.M. Virus de la coriomeningitis linfocítica, virus Lassa (Fiebre de Lassa) y otros arenavirus. En: Mandell, G.L., R.G. Douglas, Jr., J.E. Bennett, eds. *Enfermedades infecciosas. Principios y práctica*. Vol. 2. 3a ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1991.

Lehmann-Grube, F. Lymphocytic choriomeningitis virus. En: Foster, H.L., J.D. Small, J.G. Fox. *The mouse in biomedical research*. Vol. 2. San Diego: Academic Press; 1982.

Maurer, F.D. Lymphocytic choriomeningitis. *Lab Anim Care* 14:415-419, 1964.

Morita, C. [Epidemiological studies on lymphocytic choriomeningitis virus in Japan]. *Nippon Rinsho* 55(4):886-890, 1997.

Park, J.Y., C.J. Peters, P.E. Rollin, T.G. Ksiazek, B. Gray, K.B. Waites *et al.* Development of a reverse transcription-polymerase chain reaction assay for diagnosis of lymphocytic choriomeningitis virus infection and its use in a prospective surveillance study. *J Med Virol* 51(2):107-114, 1997.

Skinner, N.H., E.H. Knight, L.S. Buckley. The hamster as a secondary reservoir host of lymphocytic choriomeningitis virus. *J Hyg* 76:299-306, 1976.

Swango, L.J. Lymphocytic choriomeningitis. En: Hubbert, W.T., W.F. McCulloch, P.R. Schnurrenberger, eds. *Diseases transmitted from animals to man*. 6th ed. Springfield: Thomas; 1975.

Thomsen, A.R., K. Bro-Jorgensen, B.L. Jensen. Lymphocytic choriomeningitis virus-induced immunosuppression: evidence for viral interference with T-cell maturation. *Infect Immun* 37:981-986, 1982.

Wilsnack, R.E. Lymphocytic choriomeningitis. En: *Symposium on Viruses of Laboratory Rodents*. Bethesda: National Cancer Institute; 1966. (Monograph 20).

DENGUE

CIE-10 A90 Fiebre del dengue [dengue clásico]; A91 Fiebre del dengue hemorrágico

Etiología. El virus del dengue (DEN) es un virus de genoma ARN del género *Flavivirus* (anteriormente grupo B de arbovirus) de la familia Flaviviridae (anteriormente Togaviridae).¹ Se conocen cuatro serotipos (1–4). La inmunidad contra el tipo homólogo es sólida y prolongada, pero en los tipos heterólogos es parcial y de corta duración. El virus es transmitido por mosquitos.

Distribución geográfica. Asia tropical, África occidental y oriental, Polinesia y Micronesia, región del Caribe, América Central, gran parte de Sudamérica y Australia. El mosquito *Aedes aegypti* es el vector principal de los cuatro serotipos y el único conocido hasta ahora en las Américas y Australia. *Aedes albopictus* puede ser el único vector en algunas áreas del sudeste de Asia. Este mosquito se introdujo inadvertidamente en el Brasil (4 estados), los Estados Unidos (y se extendió a 16 estados) y México. *Ae. albopictus* y *Ae. aegypti* son los principales vectores del virus en las áreas rurales y urbanas de Malasia, pero no en la profundidad de la selva. *Aedes niveus*, que se alimenta sobre el hombre y los monos, sería el vector del ciclo silvestre en Malasia (Varma, 1989).

Presentación en el hombre. Cada año millones de personas contraen la infección en Asia, África, Islas del Pacífico y América. La enfermedad se presenta en forma endémica (lo que muchas veces no se detecta) y epidémica. En las Américas hubo cuatro epidemias en dos decenios. La primera epidemia (1963), debida al DEN-3, afectó a islas del Caribe y Venezuela. La segunda (1969), causada por DEN-2, se presentó también en islas del Caribe y se extendió a Colombia. La tercera, causada por DEN-1, se inició en 1977 en Jamaica, donde afectó a más de 60.000 personas y se extendió a otras islas del Caribe, México, América Central y Venezuela (Figueroa *et al.*, 1982). En 1981 fue la cuarta epidemia, debida al DEN-4, que se inició en San Bartolomé (Antillas Francesas) y se extendió a otras islas del Caribe y Belice (OPS, 1982). Las cuatro epidemias afectaron seriamente a Puerto Rico. Después del grado relativamente elevado de actividad del dengue en 1981 y 1982, en que se presentó la primera epidemia de dengue en Brasil en 50 años, la mayoría de los países notificaron solo casos esporádicos durante 1983. Sin embargo, Colombia, El Salvador y México tuvieron brotes localizados de importancia en 1983 (OPS, 1984). En 1986, un brote importante del serotipo 1 afectó la ciudad de Rio de Janeiro. La infección

¹ Todos los flavivirus que pertenecían antes al grupo B de los arbovirus fueron trasladados de la familia Togaviridae a la familia Flaviviridae.

se propagó también a varios países que no tenían antecedentes de la enfermedad o no sufrieron epidemias en varias décadas. Las epidemias debidas al serotipo 1 fueron en Bolivia (1987), Ecuador (1988), Paraguay (1988) y Perú (1990) y, en 1993, también en Costa Rica y Panamá (OPS, 1993).

En una encuesta serológica realizada en Honduras se comprobó que en la epidemia de 1978–1980 hubo por lo menos 134.000 casos. Algunas poblaciones de ese país, incluida la capital, resultaron poco o nada afectadas, probablemente por la baja densidad del vector, *Aedes aegypti* (Figueroa *et al.*, 1982). En la población de las áreas endémicas de Asia y África se encuentra una alta tasa de reaccionantes a las pruebas serológicas. En un estudio realizado en cuatro áreas ecológicas de Nigeria para determinar la prevalencia y distribución de la inmunidad al virus dengue, mediante la prueba de seroneutralización, se halló que 45% de 1.816 personas eran inmunes a DEN-2, y la prevalencia era más alta en adultos que en niños, y en habitantes urbanos que en rurales (Fagbami *et al.*, 1977). Tasas similares se pueden encontrar en Asia Tropical. En Malasia, el dengue no es solamente común en las ciudades y áreas rurales sino también en los aborígenes en la selva.

Presentación en los animales. El dengue es esencialmente una enfermedad humana que se transmite por medio de mosquitos del género *Aedes*. Sin embargo, hay fuertes indicios de que, además del ciclo humano, existiría un ciclo selvático en el que participan primates no humanos y mosquitos del grupo *Aedes niveus* (Varma, 1989), que habitan las copas de los árboles. También se ha aislado el virus de monos naturalmente infectados (OMS, 1985). En Malasia, de aproximadamente 600 sueros recogidos de monos silvestres lejos de las poblaciones humanas, 62,8% resultaron positivos para el grupo B de arbovirus, y 8%, exclusivamente para el dengue (Rudnick, 1966a). En investigaciones realizadas en regiones selváticas de Nigeria, también se sugiere la posibilidad de la existencia de un ciclo selvático, independiente del hombre (Monath *et al.*, 1974; Fagbami *et al.*, 1977).

La enfermedad en el hombre. En su forma común, el dengue es una enfermedad febril aguda y benigna. El período de incubación (desde la picadura del mosquito hasta el inicio de manifestaciones clínicas) dura de 5 a 8 días. El inicio es brusco, con fiebre, escalofríos, cefalalgia, dolor retroorbital, fotofobia, dolores musculares y articulares. Además, a menudo pueden presentarse náusea, vómito y afeción de la garganta. Al principio del período febril es frecuente un eritema generalizado y, 3 ó 4 días después del inicio de la enfermedad, puede aparecer sobre el tronco una erupción maculopapular o escarlatiniforme que se extiende a otras partes. Los ganglios aumentan de volumen y son palpables. La fiebre, que a veces es difásica, no dura más de 5 a 7 días. La convalecencia puede prolongarse durante varias semanas, con manifestaciones de fatiga y depresión. La letalidad es muy baja (Benenson, 1992; Tesh, 1982).

En por lo menos 12 países de Asia tropical se observa una forma grave de la enfermedad, el dengue hemorrágico (fiebre hemorrágica por dengue o FHD), que muchas veces es mortal. Esta forma se da principalmente en niños y puede deberse a cualquiera de los cuatro serotipos. La enfermedad puede iniciarse como el dengue común y, después de varios días de fiebre, se presentan fenómenos hemorrágicos, insuficiencia circulatoria, hipotensión y un síndrome de shock (SSD). Los factores de riesgo que llevan a desarrollar FHD/SSD y su patogénesis no están aún aclarados y son objeto de controversia.

En Cuba, en mayo de 1981 se produjo en forma explosiva una epidemia de FHD, con casos de hemorragia grave e incluso shock y muerte. Al finalizar la epidemia (octubre 1981) se habían notificado 344.203 casos; 9.203 se consideraron graves, 1.109 muy graves y hubo 159 defunciones de dengue hemorrágico entre adultos y niños. Los estudios serológicos y de aislamiento de virus realizados sugieren que el serotipo DEN-2 fue el causante de la epidemia (Kourí *et al.*, 1982; Guzmán *et al.*, 1984). La FHD y el SSD se presentaron después en varios países americanos y desde 1981 a 1992 (excepto en 1983) se han notificado anualmente casos confirmados por el laboratorio. Estos países incluían a Aruba, Brasil, Colombia, Cuba, El Salvador, Guayana Francesa, Honduras, Islas Vírgenes de los Estados Unidos, México, Nicaragua, Puerto Rico, República Dominicana, Santa Lucía, Suriname y Venezuela. En Cuba y Venezuela hubo brotes importantes de FHD/SSD (OPS, 1993).

En los niños la FHD/SSD se caracteriza por permeabilidad vascular anormal y la consiguiente hipovolemia, además de fallas en la coagulación sanguínea. En estos casos se debe suministrar oxígeno a los pacientes, como también reponer el volumen con líquidos y electrolitos. En casos graves de choque hay que recurrir al plasma y a los expansores plasmáticos.

En los adultos el dengue grave se caracteriza sobre todo por petequias diseminadas, hemorragias, equimosis y, menos frecuentemente, epistaxis, erupción petequial y gingivorragia; la hemorragia intestinal es poco frecuente pero de pronóstico grave. Las transfusiones de sangre están indicadas solo cuando hay un descenso real del índice hematócrito (Benenson, 1992).

La enfermedad en los animales. La infección experimental de primates no humanos con el virus de dengue es clínicamente inaparente. Asimismo, no se observaron signos de enfermedad en monos centinelas ubicados en la copa de los árboles de la selva.

Fuente de infección y modo de transmisión. El ciclo básico se desarrolla entre el hombre y un mosquito del género *Aedes*. La fuente de infección para el mosquito es el hombre en el período virémico, que puede durar de 5 a 6 días. Al alimentarse con la sangre del enfermo en su período febril, el mosquito ingiere el virus, que se multiplica en su interior e infecta sus glándulas salivares. Al cabo de unos 10 días, el mosquito puede transmitir la infección a otras personas no inmunes para el serotipo dado. El vector principal es el *Aedes aegypti*, un mosquito que se cría dentro de recipientes en las casas o cerca de ellas; es muy antropofílico y se alimenta a la luz del día. Fuera del continente americano, intervienen como vectores *Ae. albopictus* y varias especies del complejo *Ae. scutellaris*. El dengue es una enfermedad de la estación de lluvias, cuando hay abundancia de *Ae. aegypti*, pero en áreas hiperendémicas o donde las precipitaciones no tienen una estación marcada, puede presentarse durante todo el año.

Las epidemias descritas en las Américas (véase Presentación en el hombre) pudieron presentarse solo por la infestación o reinfestación por *Ae. aegypti* de los países de la Región. Casi todos los países de la Región Americana, con excepción de Bermudas, Canadá, Chile, Islas Caimán y Uruguay, están infestados por *Aedes aegypti*.

El aislamiento del virus de monos naturalmente infectados (OMS, 1985) y los altos títulos neutralizantes encontrados en estos animales para los serotipos 1 y 2 indican que existe un ciclo selvático de transmisión de la infección, que sería independiente

del ciclo hombre-*Aedes*-hombre y cuyo reservorio serían los monos. Además de haberse aislado el virus del dengue de monos que han nacido y permanecido en la selva, se demostró también la seroconversión en monos centinelas. El vector sería un mosquito del grupo de *Aedes niveus*, que abunda en la selva, pero hasta ahora no se ha podido aislar el virus de esta especie de mosquito, ni de otra de la selva. *Ae. aegypti* no se encuentra en la selva de Malasia. El nexa entre el dengue de la selva y el de áreas rurales y de las ciudades, si es que existe, no se conoce.

En general, se acepta que el dengue tiene su origen en Asia sudoriental y que *Ae. aegypti* es de origen africano. Si así fuera, *Ae. albopictus*, nativo de Asia, tendría una asociación muy antigua con el virus del dengue. Una revisión de la información sobre la transmisión, tanto natural como experimental, del virus DEN por *Ae. albopictus*, documenta sin lugar a dudas su eficiencia como vector del dengue epidémico y sus complicaciones hemorrágicas. Así como *Ae. aegypti* se presenta en áreas urbanas, *Ae. albopictus* es de áreas rurales. Hace pocos años *Ae. albopictus* fue responsable de un brote de DEN-2 en las islas Seycheles. En el Pacífico sudoeste el complejo de *Ae. scutellaris* es el principal, si no el único, vector (Varma, 1989). Se ha demostrado la transmisión transovárica tanto en *Ae. aegypti* como en *Ae. albopictus* y el virus se ha aislado de larvas de *Ae. aegypti* recogidas en el campo, lo que indicaría que hay una transmisión transovárica natural. La transmisión transovárica podría servir como uno de los mecanismos de supervivencia del virus durante los períodos interepidémicos.

Diagnóstico. El diagnóstico de laboratorio se puede hacer por siembra de la sangre del paciente febril en medios de cultivo de células de mosquito; después se detecta la presencia del virus por inmunofluorescencia, con sueros polivalentes y monovalentes de los cuatro serotipos; o también por inoculación intratorácica a mosquitos. Las pruebas serológicas (inhibición de la hemaglutinación, fijación del complemento, seroneutralización, inmunofluorescencia indirecta y ELISA tanto para anticuerpos IgM como IgG) pueden ser útiles para comprobar la seroconversión. A menudo resulta difícil interpretar los resultados, si el paciente se infectó antes por otro serotipo de dengue o por otro flavivirus.

Control. La medida preventiva más lógica sería un programa de control y erradicación del vector, *Ae. aegypti*. Los países americanos tienen una gran experiencia en combatir el mosquito a raíz de la erradicación de la fiebre amarilla urbana. La campaña se llevó a cabo a nivel continental, ya que todos los países, con excepción del Canadá, estaban infestados por *Ae. aegypti*. El programa continental se inició en 1942, y en 1962 habían logrado la erradicación 18 países de las Américas. Pero algunos países que no consiguieron el objetivo sirvieron luego de fuente de reinfestación para los países libres. El problema ahora es mucho más grave que durante la campaña anterior, ya que hubo un gran aumento de la población humana en las urbes, sin una planificación y sin la debida infraestructura sanitaria. El *Ae. aegypti* se hizo resistente al DDT; los organofosforados son más caros, su actividad residual es más corta y el vector también está desarrollando resistencia a estos insecticidas. Una razón primordial para no emprender una campaña continental en forma vertical, es que muchos países carecen de recursos para tal empresa. En 1985, la OPS tomó la resolución de limitarse a programas de control, consistentes en reducir las poblaciones de *Ae. aegypti* para que no representen un problema de salud pública (OPS, 1991).

Bibliografía

Benenson, A.S., ed. *El control de las enfermedades transmisibles en el hombre. Decimoquinta edición, 1992. Informe Oficial de la Asociación Estadounidense de Salud Pública*. Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud; 1992. (Publicación Científica 538).

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Summary Report Meeting of Consultants and Local and State Health Department Personnel on Aedes albopictus infestation, Harris County, Texas, March 12-14, 1986*. Atlanta: CDC; 1986.

Fagbami, A.H., T.P. Monath, A. Fabiyi. Dengue virus infections in Nigeria: a survey for antibodies in monkeys and humans. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 71:60-65, 1977.

Figueroa, M., R. Pereira, H. Gutiérrez, C. de Mejía, N. Padilla. Dengue epidemic in Honduras, 1978-1980. *Bull Pan Am Health Organ* 16:130-137, 1982.

Guzmán, M.G., G. Kourí, L. Morier, M. Soler, A. Fernández. Casos mortales de dengue hemorrágico en Cuba, 1981. *Bol Oficina Sanit Panam* 97:111-117, 1984.

Halstead, S.B. Dengue. En: Warren, K.S., A.A.F. Mahmoud, eds. *Tropical and geographical medicine*. New York: McGraw-Hill; 1984.

Kourí, G., P. Más, M.G. Guzmán, M. Soler, A. Goyenechea, L. Morier. Dengue hemorrágico en Cuba, 1981. Diagnóstico rápido del agente etiológico. *Bol Oficina Sanit Panam* 93:414-420, 1982.

Monath, T.P., V.H. Lee, D.C. Wilson, A. Fagbami, O. Tomori. Arbovirus studies in Nupeko forest, a possible natural focus of yellow fever virus in Nigeria. I. Description of the area and serological survey of humans and other vertebrate hosts. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 68:30-38, 1974.

Organización Mundial de la Salud (OMS). *Febres hemorrágicas víricas. Informe de un Comité de Expertos*. Ginebra: OMS; 1985. (Serie de Informes Técnicos 721).

Organización Panamericana de la Salud (OPS). El dengue 4 en las Américas. *Bol Epidemiol OPS* 3:7, 1982.

Organización Panamericana de la Salud (OPS). El dengue en las Américas, 1983. *Bol Epidemiol OPS* 5:1-3, 1984.

Organización Panamericana de la Salud (OPS). *Reunión sobre Guías para la Prevención y Control del Dengue y del Dengue Hemorrágico en las Américas*. Washington, DC, 16-20 diciembre, 1991.

Organización Panamericana de la Salud (OPS). Dengue en las Américas: una actualización. *Bol Epidemiol OPS* 14(4):1-3, 1993.

Rudnick, A. Dengue viruses isolated from mosquitoes in Singapore, 1960-1961. The transmission of dengue. *Bull World Health Organ* 35:63, 1966.

Rudnick, A. Studies of the ecology of dengue in Malaysia. *Bull World Health Organ* 35:78-79, 1966a.

Rudnick, A. The ecology of the dengue virus complex in Peninsular Malaysia. En: Pang, T., R. Pathmanathan, eds. *Proceedings of the International Congress on Dengue/Dengue Haemorrhagic Fever*. Kuala Lumpur: University of Malaya; 1983:7-14.

Tesh, R.B. Dengue. En: Wyngaarden, J.B., L.H. Smith, eds. *Cecil Textbook of Medicine*. Vol. 2. 16th ed. Philadelphia: Saunders; 1982.

Varma, M.G.R. Dengue and dengue hemorrhagic fever (DHF) (Dengue shock syndrome, DSS, Break-bone fever). En: World Health Organization, Vector Biology and Control Division. *Geographical distribution of arthropod-borne disease and their principal vectors*. Geneva: WHO; 1989. (WHO/VBC/89.67).

ECTIMA CONTAGIOSO

CIE-10 B08.0 Otras infecciones debidas a ortopoxvirus

Sinonimia. Dermatitis pustular contagiosa, estomatitis pustular contagiosa.

Etiología. Virus de genoma ADN del género *Parapoxvirus* (familia Poxviridae), al que pertenecen también los virus del nódulo de los ordeñadores (seudoviruela) y de la estomatitis papular bovina. El virión mide 160 x 260 nm; es muy resistente a las condiciones ambientales y es eminentemente epiteliotrópico.

Distribución geográfica. Se presenta en todos los países que tienen industria ovina. En los Estados Unidos es más frecuente en los estados del oeste que en los del este.

Presentación en el hombre. Rara. En Nueva Zelanda, país de gran producción ovina, se ha notado un aumento de casos humanos. En 1975 se registraron solo dos casos, mientras que en 1979 el número aumentó a 143, sobre todo entre obreros de frigoríficos (Robinson y Balassu, 1981). Con el fin de conocer la incidencia de la enfermedad se realizó la vigilancia del personal de 18 mataderos de Nueva Zelanda; se encontró que en el correr de un año se habían presentado 231 casos, equivalentes a 1,4% de incidencia. El grupo más afectado fue el de los que manejaban lana y cueros. En 18 personas hubo reinfección (Robinson y Petersen, 1983, citado en Timoney *et al.*, 1988).

Presentación en los animales. La enfermedad se da en ovinos, caprinos, alpacas y camellos, y algunas veces en perros. Hay áreas enzoóticas en todo el mundo, donde la enfermedad se presenta anualmente en las fincas con antecedentes de infección. También se ha comprobado la enfermedad en varias especies silvestres.

En Nueva Zelanda se hizo un estudio de la tasa de corderos afectados por la enfermedad, durante su sacrificio en dos frigoríficos. De 6.300.000 corderos sacrificados durante tres años, en 0,5% se observaron lesiones de ectima contagioso, con un pico de 2,2% en los primeros meses del verano. Por extrapolación de los resultados, se estima que en un año se encontrarían 1.250.000 corderos con lesiones, en los mataderos del país (Robinson, 1983). En Namibia, África, en 1985 se enfermaron de ectima contagioso 1.150 de 4.350 caprinos y 13 murieron; en 1986, se enfermaron 3.492 de 8.823 caprinos y 240 murieron. La enfermedad afectó una proporción más alta de ovinos, pero la letalidad fue más baja (1,1%) que en caprinos (Munz *et al.*, 1991).

La enfermedad en el hombre. Se produce en personas en estrecho contacto con animales enfermos (pastores, trabajadores de mataderos, médicos veterinarios, carniceros, esquiladores). El período de incubación es de 3 a 7 días. La lesión suele localizarse en un dedo, una mano u otro lugar descubierto del cuerpo, que estuvo en contacto con el material infectante. En el lugar de penetración del virus se presenta una lesión papular, que luego se convierte en vesícula o pústula, acompañada o no de adenopatía. La lesión cura en 2 a 4 semanas, si no hay una infección secundaria. La escara cae y no deja cicatriz. En ocasiones puede producirse una erupción vesiculopapular generalizada, con un prurito pronunciado. En una serie de 21 pacientes de un total de 60 se observaron múltiples lesiones, como también en 6 de 19 de otra serie (Johannessen *et al.*, 1975; Leavell *et al.*, 1968). Aunque son raras, también pueden presentarse lesiones oculares. Para el ectima contagioso del hombre no hay un tratamiento específico.

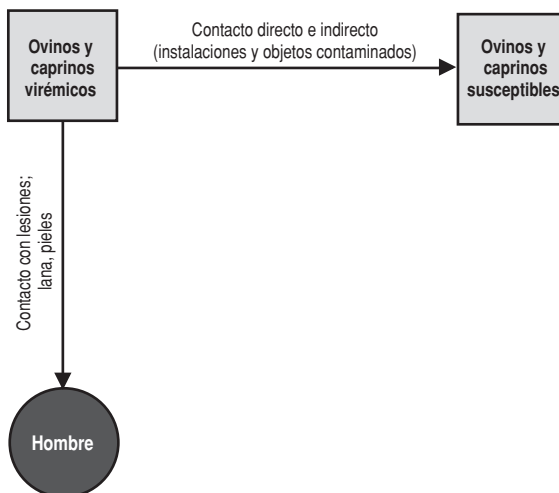
La enfermedad en los animales. Son susceptibles los ovinos y caprinos de cualquier edad, pero la enfermedad se observa sobre todo en animales menores de un año, ya que los animales adultos de fincas infectadas suelen estar inmunizados por una exposición previa. El período de incubación dura de 2 a 3 días. Las lesiones se transforman en pápulas, vesículas y pústulas. Aproximadamente a los 11 días empiezan a formarse costras gruesas de color marrón, que persisten por una o dos semanas y luego se desprenden y caen. Las lesiones se localizan en labios, boca, aberturas nasales, párpados y orejas; si son pocas, el animal no sufre mayormente, pero si son muchas y confluentes, el dolor intenso interfiere con la alimentación. En ovejas también se pueden observar lesiones en pezones y ubres, cuando amamantan corderos infectados. La infección puede afectar también los pies de los animales (coronilla y espacios interdigitales), con la consiguiente cojera.

La morbilidad puede ser alta, pero la mortalidad es baja y en general se debe a complicaciones por infecciones secundarias. Una complicación importante es la miasis (“gusanera”) provocada por larvas de la mosca *Cochliomya hominivorax*.

Se recomienda aplicar repelente para alejar las moscas de las heridas, y larvicidas en caso de miasis. Si hay sobreinfección bacteriana, conviene suministrar antibacterianos.

Fuente de infección y modo de transmisión (figura 10). Los huéspedes naturales del virus son los ovinos y caprinos. Durante un brote, la transmisión puede ser por contacto directo o de modo indirecto por objetos e instalaciones contaminadas. El virus es resistente a la desecación y sobrevive en las costras durante muchos meses. La repetición de los brotes en cada estación, cuando hay animales jóvenes susceptibles, se explica por la contaminación del campo con las costras y por el contacto con animales infectados. Los pastos duros que traumatizan el epitelio de la boca facilitan la penetración del virus y la infección.

Figura 10. Ectima contagioso. Ciclo de transmisión.



El hombre se infecta de modo accidental al entrar en contacto con lesiones de animales enfermos de ectima contagioso y la transmisión se produce a través de las abrasiones u otras lesiones de la piel. En trabajadores de mataderos, otra posible fuente de infección está constituida por la lana y las pieles, en donde el virus puede persistir hasta aproximadamente un mes después de desaparecidas las lesiones (Robinson, 1983). En la vacunación de corderos con vacuna viva, el operario puede infectarse.

Papel de los animales en la epidemiología. El ectima contagioso es una zoonosis de escasa incidencia en el hombre.

Diagnóstico. La sintomatología clínica en los ovinos y caprinos suele bastar para el establecimiento del diagnóstico. En el diagnóstico diferencial debe tomarse en cuenta la viruela ovina (con intensa reacción sistémica) y la dermatosis ulcerativa (con úlceras y costras en la piel de la cara, pies y órganos genitales).

En el hombre la confirmación de laboratorio es importante y consiste en: a) la prueba de fijación del complemento, para constatar la presencia del antígeno vírico (con líquido vesicular o suspensión de costras) y de anticuerpos (con sueros), y b) el aislamiento del virus en cultivo celular (de riñón embrionario ovino) y empleo de la prueba de inmunofluorescencia. Otras pruebas utilizadas son la inmunodifusión en gel de agar, la neutralización del virus y la aglutinación capilar. También se ha desarrollado una técnica de reacción en cadena de polimerasa que sirve para diagnosticar la enfermedad (Torfason y Gunadottir, 2002). Otro método es la inoculación experimental a corderos, no vacunados, procedentes de un hato libre de la infección.

Control. El control se efectúa mediante la vacunación de los corderos en las fincas infectadas. La vacuna más empleada consiste en una suspensión de costras virulentas pulverizadas en solución glicerizada y, por tanto, su aplicación debe restringirse a hatos con antecedentes de infección. Sobre la base de observaciones realizadas en el Reino Unido, se ha indicado que la vacunación puede realizarse en corderos de 1 ó 2 días de vida, aplicando la vacuna por escarificación en la axila. La ausencia de una reacción local indica que la vacuna se inactivó y la vacunación debe repetirse con una vacuna fresca. La inmunidad se establece a las tres semanas de la aplicación y dura más de dos años. Un gran inconveniente de las vacunas en uso es que perpetúan la infección en el ambiente (Robinson y Balassu, 1981). También se producen fallas en la vacunación y se desconoce la causa (Buddle *et al.*, 1984). En Alemania se describió una vacuna atenuada de cultivo celular que se administra por vía subcutánea y, según sus autores, ha dado buenos resultados en los ensayos de laboratorio y de campo (Mayr *et al.*, 1981).

La prevención de la infección humana consiste en la protección de las heridas de la piel, cuando se trabaja con animales enfermos, y en el uso de guantes durante la vacunación de ovinos.

Bibliografía

- Buddle, B.M., R.W. Dellers, G.G. Schurig. Contagious ecthyma virus-vaccination failures. *Am J Vet Res* 45:263-266, 1984.
- Deeking, F. Contagious pustular dermatitis. En: van der Hoeden J., ed. *Zoonoses*. Amsterdam: Elsevier; 1964.

- Erickson, G.A., E.A. Carbrey, G.A. Gustafson. Generalized contagious ecthyma in a sheep rancher: diagnostic considerations. *J Am Vet Med Ass* 166:262-263, 1975.
- Hanson, L.E. Poxviruses. En: Hubbert, W.T., W.F. McCulloch, P.R. Schnurrenberger, eds. *Diseases transmitted from animals to man*. 6th ed. Springfield: Thomas; 1975.
- Jensen, R. *Diseases of sheep*. Philadelphia: Lea and Febiger; 1974.
- Johannessen, J.V., H.K. Krogh, I. Solberg, A. Dalen, H. van Wijngaarden, B. Johansen. Human orf. *J Cutan Pathol* 2:265-283, 1975.
- Kerry, J.B., D.G. Powell. The vaccination of young lambs against contagious pustular dermatitis. *Vet Rec* 88:671-672, 1971.
- Leavell, U.W., M.J. McNamara, R. Muelling, W.M. Talbert, R.C. Rucker, A.J. Dalton. Orf: report of 19 human cases with clinical and pathological observations. *JAMA* 203:657-664, 1968.
- Mayr, A., M. Herlyn, H. Mahnel, A. Danco, A. Zach, H. Bostedt. Bekämpfung des Ecthyma contagiosum (Pustular dermatitis) der Schafe mit einem neuen Parenteral-Zellkultur-Lebendimpfstoff. *Zentralbl Veterinarmed [B]* 28:535-552, 1981.
- Moore, R.M., Jr. Human orf in the United States, 1972. *J Infect Dis* 127:731-732, 1973.
- Munz, E., T. Gurtner, O.J. Hubschle. Zur Orf-Infektion bei Boerenziagen in Namibia. *Tierarztl Umschau* 46:86-93, 1991.
- Robinson, A.J. Prevalence of contagious pustular dermatitis (orf) in six million lambs at slaughter: a three year study. *N Z Vet J* 31:161-163, 1983.
- Robinson, A.J., T.C. Balassu. Contagious pustular dermatitis (orf). *Vet Bull* 51:771-782, 1981.
- Robinson, A.J., G.V. Petersen. Orf virus infection of workers in the meat industry. *N Z Med J* 96:81-85, 1983.
- Timoney, J.F., J.H. Gillespie, F.W. Scott, J.E. Barlough. *Hagan and Bruner's microbiology and infectious diseases of domestic animals: with reference to etiology, epizootiology, pathogenesis, immunity, diagnosis, and antimicrobial susceptibility*. 8th ed. Ithaca: Comstock; 1988.
- Torfason E.G., S. Gunadottir. Polymerase chain reaction for laboratory diagnosis of orf virus infections. *J Clin Virol* 24:79-84, 2002.

ENCEFALITIS DE CALIFORNIA

CIE-10 A83.5 Encefalitis de California

Sinonimia. Encefalitis LaCrosse.

Etiología. El grupo antigénico de encefalitis de California comprende 14 virus, de los cuales 10 se presentan en los Estados Unidos de América. Los virus de este grupo son del género *Bunyavirus*, familia Bunyaviridae y son transmitidos por mosquitos. Los *Bunyavirus* son de genoma ARN, de forma esférica y de 90 a 100 nm de diámetro.

De los virus de la encefalitis de California, el virus LaCrosse (LAC) es el patógeno más importante para el hombre. El virus Jamestown Canyon (JC), del mismo complejo, se comenzó a considerar como patógeno humano desde 1980 (CDC, 1982). En cambio, no se conocieron más casos por el virus de encefalitis de California (EC) propiamente dicho, desde que en 1945 se diagnosticaron serológicamente.

camente tres casos humanos en ese estado, de donde derivó el nombre de la enfermedad. En el Canadá, es probable que cuatro casos de encefalitis se hayan debido al virus Snowshoe (McFarlane *et al.*, 1982). Una enfermedad febril en el hombre se atribuye al virus Tahyna en varios países europeos, y al virus Inkoo en Finlandia. La infección se presenta también en África y también se registró un caso de enfermedad por el virus Snowshoe en China (White, 1989).

Distribución geográfica y presentación. Los virus que causan encefalitis en el hombre, en especial el virus LAC, se presenta sobre todo en los estados norcentrales de los Estados Unidos y su distribución abarca los estados centrooccidentales y orientales. Como sucede con otros arbovirus, la tasa de infección subclínica por el virus de California es mucho más alta que la de casos clínicos. De 1960 a 1970, en los estados del centro y del este de los Estados Unidos se registró un total de 509 casos humanos (la mayoría en Minnesota, Ohio y Wisconsin). En 1978 se diagnosticaron 109 casos en ese país (CDC, 1981). La encefalitis de California es generalmente la más prevalente en el hombre en los Estados Unidos (Work y Work, 1991). Durante 1992, se registraron 29 casos de encefalitis por LAC en Carolina del Norte, Illinois, Minnesota, Ohio, Virginia Occidental y Wisconsin. Este es el número de casos más bajo desde que se inició la vigilancia epidemiológica en 1964 (CDC, 1993), ya que generalmente el número de casos varía de 60 a 130 y es indudablemente mucho mayor (Johnson, 1991). Mediante encuestas serológicas en varias partes de los Estados Unidos, se encontró que entre 6 y más de 60% de obreros rurales residentes tenían anticuerpos para los virus del grupo California. También se ha comprobado que cerca de 75% de los indios del sur de Florida tienen anticuerpos al alcanzar los 50 años de edad. La enfermedad se presenta en verano.

En varios países europeos se han encontrado anticuerpos en proporciones de 5 a 60% de los individuos examinados con la prueba de seroneutralización. En un área de estudio, 24 de los 103 enfermos febriles respondieron serológicamente al virus Tahyna.

La enfermedad en el hombre. La enfermedad por el virus LAC se presenta sobre todo en niños y jóvenes menores de 15 años. La sintomatología varía desde meningitis aséptica benigna hasta encefalitis grave. Sin embargo, es probable que muchos casos transcurran como fiebres indiferenciadas leves. El comienzo es insidioso. Las manifestaciones comunes de la enfermedad consisten en fiebre, dolor de cabeza (localizado en los lóbulos frontales), náusea, vómito y rigidez de la nuca; en casos más graves se observa letargia y convulsiones. Los síntomas nerviosos aparecen en general al tercer día de la enfermedad y desaparecen en una semana, aunque persisten más tiempo en los casos graves. La mayoría de los pacientes se recupera, pero un tercio puede presentar secuelas posteriormente, tales como dificultades en el aprendizaje y cambios de conducta (Work y Work, 1991). Las medidas de sostén son importantes en pacientes graves de la encefalitis de California. Aproximadamente la mitad de los niños que se enferman por el virus LAC sufren de convulsiones y deben ser tratados de preferencia con fenitofina (Johnson, 1991).

En los cinco casos que hubo en Nueva York, Estados Unidos, presuntamente debidos al virus Jamestown Canyon, se observó una alta letalidad en adultos. Casos aislados atribuidos a este virus se descubrieron también en Indiana, Estados Unidos, y en Ontario, Canadá (CDC, 1982).

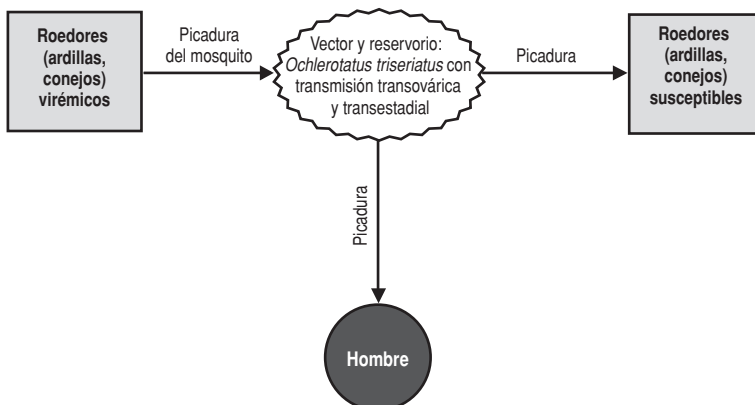
En Europa, se han observado formas clínicas por infecciones con el virus Tahyna, tales como neumonía y pleuritis, artritis aguda, faringitis y fiebres indiferenciadas y, a veces, afección del sistema nervioso central.

La enfermedad en los animales. Los huéspedes naturales del virus LAC, tales como la ardilla listada (*Tamias striatus*) y las ardillas arborícolas, producen una viremia al ser infectados de modo experimental, pero la infección transcurre asintómicamente en los animales adultos inoculados (Thompson, 1981).

Fuente de infección y modo de transmisión (figura 11). El virus LaCrosse se ha aislado de muchas especies de mosquitos, pero de acuerdo con la frecuencia de los aislamientos el vector principal es *Ochlerotatus* (antes *Aedes*) *triseriatus*, que se cría en los huecos de los árboles o en otros lugares que pueden servir de receptáculos de agua, tanto en el bosque como cerca de las casas. Uno de los receptáculos más comunes son los neumáticos abandonados. Este virus es transmitido por el vector a los roedores, cuyo hábitat son los bosques de roble. Se ha encontrado una alta tasa de prevalencia de anticuerpos neutralizantes en ardillas (*Tamias striatus*, *Sciurus carolinensis* y *S. niger*) y en menor grado en conejos silvestres (*Sylvilagus floridans*). Las ardillas (*T. striatus* y *S. carolinensis*) inoculadas experimentalmente con el virus LaCrosse desarrollan viremia de 2 a 5 días después, y los vectores (*Oc. triseriatus*) alimentados sobre estos mamíferos transmiten la infección a ratones lactantes a los 15–17 días de haber ingerido sangre virémica.

Se ha podido aislar el virus LaCrosse de larvas de *Oc. triseriatus*, y esto indicaría que hay una transmisión transovárica del agente. Además, se pudo recuperar el virus LaCrosse de huevos, larvas y adultos originados de *Oc. triseriatus* a los que se había infectado de modo experimental. Las hembras F₁ transmitieron por picadura el virus a ratones lactantes y ardillas. Estos hechos experimentales se confirmaron luego por el hallazgo del virus en huevos y larvas del vector recogidos en el campo. El virus LAC también puede transmitirse sexualmente en *Oc. triseriatus*. En conclusión, se diría que *Oc. triseriatus* sirve no solo de vector, sino también de reservorio, ya que

**Figura 11. Encefalitis de California (virus LaCrosse).
Ciclo de transmisión.**



puede transmitir la infección transováricamente durante varias generaciones. El virus sobrevive durante el invierno en huevos en diapausa (es decir, en estado de inactividad y metabolismo muy reducido) infectados del mosquito. Al llegar el verano los mosquitos adultos comienzan a alimentarse sobre la ardilla listada (*T. striatus*) y la ardilla gris (*Sciurus carolinensis*), a las que infectan con el virus y, así, amplían el reservorio del agente. En el examen serológico de estas especies de roedores se ha comprobado una alta tasa de anticuerpos neutralizantes. Según investigaciones realizadas, el zorro colorado (*Vulpes fulva*) de las áreas endémicas puede servir de huésped amplificador y diseminador del virus LAC (Amundson y Yuill, 1981).

A raíz de la difusión en los Estados Unidos del mosquito introducido de Asia *Ae. albopictus*, se realizó un estudio experimental para evaluar su facultad como vector del virus LaCrosse. El mosquito, infectado por la boca o transováricamente, se mostró eficiente en transmitir la infección a las ardillas listadas (*Tamias striatus*), y viceversa. Estas ardillas desarrollaron una viremia de 1 a 4 días. Después de alimentarse sobre ardillas listadas virémicas, los *Ae. albopictus* se infectaron y transmitieron el virus LAC a una tasa similar que el vector nativo, *Oc. triseriatus*; en contraposición a este último vector (que no produciría huevos infectados hasta la segunda oviposición según Patrican *et al.*, 1985), transmitieron el virus transováricamente en el primer ciclo de oviposición (Cully *et al.*, 1992).

En los Estados Unidos, la mayor actividad del virus LAC se observa desde julio hasta septiembre inclusive. La infección humana se da sobre todo en áreas de bosques deciduos de árboles de roble, durante actividades ocupacionales o de recreación. El virus se transmite al hombre por picadura de los vectores.

Los otros virus del grupo California tienen diferentes vectores y huéspedes, según la distribución del tipo de virus y las características ecológicas del área. En Europa, la fiebre es un reservorio importante del virus Tahyna y los vectores son varios mosquitos del género *Aedes* (*Ae. vexans*, *Ae. caspius* y otros). Se han encontrado anticuerpos para varios virus de ese grupo en equinos, cerdos, bovinos y ciervos, pero no en aves.

El virus Jamestown Canyon se transmite por mosquitos *Culiseta inornata* y del grupo *Ae. communis*. Este vector transmite la infección de modo vertical (transováricamente) a su progenie y de modo horizontal a animales vertebrados, sobre todo a ciervos de cola blanca (*Odocoileus virginianus*) (CDC, 1982). El virus Snowshoe se ha aislado de *Lepus americanus* y se encontró una alta tasa de reaccionantes serológicos en esta especie y en el alce (*Alces alces americana*). Los vectores son probablemente *Ae. communis* y *Ae. canadiensis* (McLean *et al.*, 1975; McFarlane *et al.*, 1982). El virus se aisló de larvas de mosquitos *Aedes* spp. en el Territorio de Yukón, Canadá, lo que demuestra que el mecanismo de sobrevivencia del virus durante el extremo invierno de esas latitudes consiste en la transmisión transovárica (McLean *et al.*, 1975).

Papel de los animales en la epidemiología. *Ochlerotatus* (antes *Aedes*) *triseriatus* es el principal vector del virus LAC y sirve también de reservorio, debido a la transmisión transovárica del agente. Mediante este mecanismo, tanto el virus LAC como algunos otros del complejo California pueden sobrevivir en el invierno de los climas templados o aun en el más riguroso de los climas fríos (virus Snowshoe). Los animales vertebrados sirven de amplificadores del virus en verano y estos huéspedes son importantes en la ecología de la enfermedad, ya que la transmisión transo-

várica y venérea del virus en los mosquitos es relativamente ineficiente para asegurar la endemicidad de la encefalitis de California en las regiones afectadas (Amundson y Yuill, 1981). El hombre es un huésped accidental, que contrae la infección en los focos naturales.

Diagnóstico. La confirmación de laboratorio suele realizarse mediante el diagnóstico serológico. Se considera significativo un aumento del título de cuatro veces o más entre las muestras de suero de las fases aguda y convaleciente de la enfermedad. Las pruebas más empleadas son hemaglutinación-inhibición (HI), fijación del complemento (FC) y virus-neutralización (VN). La prueba de virus-neutralización es la más sensible y la preferida, pero solo puede efectuarse en pocos laboratorios. El inconveniente de la FC es que detecta los anticuerpos más tardíamente que las otras pruebas y la HI presenta dificultades en la elaboración de los antígenos. Últimamente se ha perfeccionado una técnica de inmunofluorescencia indirecta que es tan sensible como la VN o HI, pero cuya ejecución es más simple (Beaty *et al.*, 1982). Otra técnica propuesta es la de inmunoensayo enzimático de captura para detectar anticuerpos de la clase IgM en el suero y líquido cefalorraquídeo. Por medio de esta técnica se puede diagnosticar la enfermedad tempranamente (en el período agudo) y en forma rápida (Dykens *et al.*, 1985). El aislamiento del virus de la sangre del paciente febril es muy difícil, debido a la corta duración de la viremia. El virus se ha aislado del cerebro de casos mortales.

Control. La prevención individual consiste en el uso de ropa protectora y repelentes. Es difícil el control de especies silvestres de *Aedes* en áreas extensas. Se recomienda el uso frecuente y abundante de insecticidas dentro y alrededor de los campamentos de niños y jóvenes.

Bibliografía

Amundson, T.E., T.M. Yuill. Natural LaCrosse virus infection in the red fox (*Vulpes fulva*), gray fox (*Urocyon cinereoargenteus*), raccoon (*Procyon lotor*) and opossum (*Didelphis virginiana*). *Am J Trop Med Hyg* 30:706-714, 1981.

Andrewes, C., H.G. Pereira. *Viruses of vertebrates*. 3rd ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1972.

Balfour, H.H., Jr., C.K. Edelman, F.E. Cook *et al.* Isolates of California encephalitis (LaCrosse) virus from field-collected eggs and larvae of *Aedes triseriatus*: identification of the overwintering site of California encephalitis. *J Infect Dis* 131:712-716, 1975.

Beaty, B.J., J. Casals, K.L. Brown *et al.* Indirect fluorescent-antibody technique for serological diagnosis of LaCrosse (California) virus infections. *J Clin Microbiol* 15:429-434, 1982.

Berge, T.O., ed. *International catalogue of arboviruses including certain other viruses of vertebrates*. 2nd ed. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 1975. (DHEW Publ. CDC 75-8301).

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Encephalitis surveillance. Annual summary 1978*. Atlanta: CDC; 1981.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Arboviral encephalitis-United States, 1982. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 31:433-435, 1982.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Arboviral diseases-United States, 1992. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 42:467-468, 1993.

Chamberlain, R.W. Arbovirus infections of North America. En: Sanders, M., M. Schaeffer, eds. *Viruses affecting man and animals*. St. Louis: Green; 1971.

Cully, J.F., Jr., T.G. Streit, P.B. Heard. Transmission of LaCrosse virus by four strains of *Aedes albopictus* to and from the eastern chipmunk (*Tamias striatus*). *J Am Mosq Control Assoc* 8:237-240, 1992.

Downs, W.G. Arboviruses. En: Evans, A.S., ed. *Viral infections of humans: epidemiology and control*. New York: Plenum; 1976.

Dykens, T.I., K.L. Brown, C.B. Gundersen, B.J. Beaty. Rapid diagnosis of LaCrosse encephalitis: detection of specific immunoglobulin M in cerebrospinal fluid. *J Clin Microbiol* 22:740-744, 1985.

Henderson, B.E., P.H. Coleman. The growing importance of California arboviruses in the etiology of human disease. *Progr Med Virol* 13:404-461, 1971.

Johnson, K.M. Encefalitis de California y fiebres hemorrágicas por *Bunyavirus*. En: Mandell, G.L., R.G. Douglas, Jr., J.E. Bennett, eds. *Enfermedades infecciosas. Principios y práctica*. Vol. 2. 3a ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1991.

McFarlane, B.L., J.E. Embree, J.A. Embil, K.R. Rozee, A. Artsob. Antibodies to the California group of arboviruses in animal populations of New Brunswick. *Canad J Microbiol* 28:200-204, 1982.

McLean, D.M., S.K.A. Bergman, A.P. Gould, P.N. Grass, M.A. Miller, E.E. Spratt. California encephalitis virus prevalence throughout the Yukon Territory, 1971-1974. *Am J Trop Med Hyg* 24:676-684, 1975.

Moulton, D.W., W.H. Thompson. California group virus infections in small, forest-dwelling mammals of Wisconsin: some ecological considerations. *Am J Trop Med Hyg* 20:474-482, 1971.

Parkin, W.E. Mosquito-borne arboviruses other than Group A, primarily in the Western Hemisphere. En: Hubbert, W.T., W.F. McCulloch, P.R. Schnurrenberger, eds. *Diseases transmitted from animals to man*. 6th ed. Springfield: Thomas; 1975.

Patrican, L.A., G.R. De Foliart, T.M. Yuill. LaCrosse viremias in juvenile, subadult and adult chipmunks (*Tamias striatus*) following feeding by transovarially-infected *Aedes triseriatus*. *Am J Trop Med Hyg* 34:596-602, 1985.

Thompson, W.H., A.S. Evans. California encephalitis virus studies in Wisconsin. *Am J Epidemiol* 81:230-244, 1965.

Thompson, W.H. California group viral infections in the U.S. En: Baran, G.W. (Section ed.) *CRC Handbook Series in Zoonoses*. Section B, Vol 1. Boca Raton: CRC Press; 1981.

Watts, D.M., S. Pantuwatana, G.R. DeFoliart, T.M. Yuill, W.H. Thompson. Transovarial transmission of LaCrosse virus (California encephalitis group) in the mosquito *Aedes triseriatus*. *Science* 182:1140-1141, 1973.

White, G.B. Other encephalitides. En: World Health Organization, Vector Biology and Control Division. *Geographical distribution of arthropod-borne diseases and their principal vectors*. Geneva: WHO; 1989. (WHO/VBC/89.67).

Work, T.H. California encephalitis. En: Beeson, P.B., W. McDermott, J.B. Wyngaarden, eds. *Cecil Textbook of Medicine*. 15th ed. Philadelphia: Saunders; 1979.

Work, M.J., T.H. Work. Arbovirus. En: Carbball, G., J.R. Oubiña, eds. *Virología médica*. Buenos Aires: El Ateneo; 1991.

ENCEFALITIS EQUINA DEL ESTE

CIE-10 A83.2 Encefalitis equina del este

Sinonimia. Encefalomiелitis equina del este, encefalitis del este.

Etiología. Virus de la encefalitis equina del este (EEE) genoma ARN monocatenario, perteneciente al género *Alphavirus* (antes grupo A de los arbovirus) de la familia *Togaviridae*. El virión es esférico, de 50 a 60 nm de diámetro; forma parte del complejo de los virus transmitidos por mosquitos. En la naturaleza hay variantes antigénicas del virus y, mediante la prueba modificada de hemaglutinación-inhibición, se ha comprobado que las cepas de América del Norte, Jamaica y la República Dominicana difieren de las de Panamá, Trinidad y Tabago, y América del Sur. Por análisis de las secuencias de ARN y mapeo de los oligonucleótidos se pudo dividir los virus hallados fuera de América del Norte (conocidos como virus de América del Sur) en dos subgrupos, uno que abarca los aislados en la cuenca del Amazonas y el Perú y otro que incluye cepas de Argentina, Ecuador, Guyana, Panamá, Trinidad y Tabago, y Venezuela (Weaver *et al.*, 1994). Según estos autores, las variedades antigénicas de América del Norte y del Sur divergieron hace unos 1.000 años aproximadamente. Un subtipo de la variedad norteamericana del virus EEE se aisló del líquido cefalorraquídeo de un niño de 6 años enfermo de meningitis; se considera que este es el primer aislamiento de un subtipo, ya que todos los demás virus EEE de los Estados Unidos de América son idénticos (Calisher *et al.*, 1990).

Distribución geográfica. Se ha aislado el virus en Argentina, Brasil, Canadá (este), Colombia, Cuba, Estados Unidos (costa atlántica y del Golfo), Guatemala, Guyana, Haití, Jamaica, México, Panamá, Perú, República Dominicana, Trinidad y Tabago, y Venezuela. Las encefalitis equinas (este, oeste, venezolana) se presentan exclusivamente en las Américas. Los informes sobre aislamientos del virus EEE en algunos países europeos o asiáticos no se confirmaron.

La variante sudamericana del virus EEE también se ha aislado de aves migratorias en el sur de los Estados Unidos, pero no se ha constatado que haya podido iniciar ciclos de infección en las poblaciones locales de aves y vectores, y así constituir focos enzoóticos (Calisher *et al.*, 1981).

Presentación en el hombre. La encefalitis equina del este (EEE) es menos frecuente que la encefalitis equina del oeste o la de San Luis, pero es más grave y altamente mortal.

En los Estados Unidos hubo solo 136 casos clínicos de 1955 a 1978. En el período 1977-1997, en los Estados Unidos se estimaron 106 casos confirmados y probables (CDC, 2002) El brote epidémico más grande del que se ha tenido noticia fue el de 1938 en Massachusetts, con 38 casos. La incidencia de la enfermedad humana se ha reducido, debido a las medidas de vigilancia y de lucha contra los mosquitos vectores. Menos de cinco casos por año se registran en los Estados Unidos; sin embargo, en los años epidémicos la tasa de letalidad de 30% indica la severidad de esta infección en el hombre (CDC, 1990). En 1991 se registraron cinco casos en personas de edad avanzada, residentes en Florida, Estados Unidos; dos murieron, dos estaban en coma y uno se recuperó parcialmente. Las abundantes lluvias caídas en el norte de Florida durante la primavera originaron poblaciones excepcionalmente grandes de *Culiseta melanura*, el vector principal del ciclo enzoótico selvático.

Durante 1992, Florida y Massachusetts registraron un caso humano cada uno, mientras hubo 88 casos en equinos (54 de ellos en Florida).

Si en los Estados Unidos la tasa de casos humanos es baja, la incidencia en América Central y del Sur es más bien rara (o no se reconocen los casos). Esta diferencia se atribuye a los distintos hábitos de los vectores que transmiten el virus fuera de los focos naturales. Mientras que en América del Norte el *Aedes sollicitans* es antropofílico y activo a la luz del día, el *Culex taeniopus* —al que se señaló como vector en el Brasil, Panamá, y Trinidad y Tabago— es predominantemente selvático, de actividad crepuscular y no se introduce en las casas, por lo que solo desempeñaría el papel de vector enzoótico. Durante la epizootia de 1973 en Panamá, que afectó a 100 caballos (con 40 defunciones), no se encontraron reaccionantes entre los 1.700 sueros humanos examinados, procedentes de las áreas de la actividad del virus (Dietz *et al.*, 1980).

Los brotes epidémicos se producen a fines de verano y, concurrentemente, hay epizootias en los equinos; en general, estas se inician una o dos semanas antes de la aparición de casos humanos. Los grupos de edad más afectados son los menores de 15 y los mayores de 50 años. La infección subclínica es menos frecuente que las causadas por el virus de la encefalitis equina del oeste y de San Luis. En la República Dominicana, dos o tres meses después de la epidemia de 1948–1949, se encontraron anticuerpos en 32 de 827 personas examinadas. En Nueva Jersey, Estados Unidos, después del brote de 1959, se comprobaron anticuerpos en 69 de 1.600 residentes examinados. Durante este último brote se estimó que hubo un caso de encefalitis por cada 16 a 32 infecciones clínicamente inaparentes.

Presentación en los animales. La EEE se manifiesta clínicamente en équidos y en faisanes, pavos y otras aves. La verdadera incidencia de la EEE solo se podrá conocer cuando se instituya un sistema de vigilancia y se trate de establecer un diagnóstico específico de los casos de encefalitis entre los equinos. En los Estados Unidos, durante la vigilancia epidemiológica implantada en 1971 a raíz de la gran epizootia de encefalitis equina venezolana, se pudo aislar el virus EEE de 67 de los 1.551 equinos enfermos y sanos que se encontraban en los mismos predios. Si bien 1971 no se había considerado como un año epizootico para el virus EEE, los resultados demostraron que esta enfermedad recurre todos los años con una frecuencia similar (Maness y Calisher, 1981). En varias áreas se han registrado epizootias en équidos con alta mortalidad, acompañadas o no de brotes en la población humana. Según datos del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos, de 1956 a 1970 hubo 26.468 casos de encefalitis, y solo se pudo hacer un diagnóstico específico en 2.620; de estos, 605 casos correspondieron al virus EEE, y 2.015 casos, al virus de encefalitis equina del oeste. La epizootia más grave fue en equinos en Luisiana en 1947, con una estimación de 11.927 muertes (Dietz *et al.*, 1980); esta epizootia constituye una excepción por su magnitud. En los Estados Unidos, con cierta frecuencia hay brotes en criaderos de faisanes, patos y pavos.

En Cuba se produjeron epizootias extensas en equinos y brotes más reducidos entre 1914 y 1915, y en 1972; a partir de 1971 disminuyó la mortalidad y posteriormente fue nula, cuando se obtuvo una cobertura de vacunación de 86,7%. En 1973 prácticamente se eliminó la población susceptible de equinos, con una cobertura de inmunización de 94%. El brote que apareció en Panamá en 1973 coincidió con una alta densidad de mosquitos *Aedes taeniopus*. En tres semanas (junio–julio)

se registraron 40 muertes de equinos. En un brote en la República Dominicana en 1978 se estimó que había unos 3.600 equinos infectados y que la relación de infección–mortalidad fue del orden del 34 por 1.000. No se presentaron casos humanos (Calisher *et al.*, 1981). En la Argentina hubo en 1981 un brote de EEE, localizado en cuatro distritos de la provincia de Santiago del Estero. En esa área la incidencia de la encefalitis del este en equinos se estimó en 17%, la tasa de letalidad fue de 61% y la relación entre infectados y enfermos de 2,9:1. No se registraron casos humanos y no se identificaron los vectores y los reservorios (Sabattini *et al.*, 1991). La EEE se reconoció en el Brasil hace muchos años, pero solo posteriormente se pudo aislar el agente de la infección del cerebro de dos animales, en regiones de alta mortalidad de caballos (Kotait *et al.*, 1992). En una de las regiones (Hapetinga) de donde procedían las muestras de cerebro, se había realizado hace unos 20 años un estudio epidemiológico y se aislaron 16 cepas del virus EEE de animales centinela, mosquitos y aves silvestres (de Souza Lopes y de Abreu Sacchetta, 1974). En varios estados del Brasil se ha aislado el virus de mosquitos y animales centinela. En 1991, en Colombia se diagnosticó EEE serológicamente en un caballo del Puerto Boyacá.

La enfermedad en el hombre. La EEE se caracteriza por su gran letalidad (alrededor de 65% de los casos clínicos, que se redujo a 30%) y la alta frecuencia de secuelas permanentes en los pacientes que sobreviven. El período de incubación dura de 5 a 15 días. La enfermedad se instala en forma súbita con fiebre, cefalalgia, conjuntivitis, vómito y letargia, y progresa rápidamente hacia delirio y coma. Los signos neurológicos consisten sobre todo en rigidez de la nuca, convulsiones, espasticidad de los músculos de las extremidades y reflejos alterados. En niños es frecuente un curso bifásico, que se inicia con fiebre, vómito y dolor de cabeza por uno o dos días; luego sigue una aparente recuperación y por último se manifiesta una encefalitis fulminante. En los menores de cinco años de edad que sobreviven a la enfermedad, a menudo se observan en una proporción alta secuelas de carácter nervioso, tales como atraso mental, convulsiones y parálisis. El líquido cefalorraquídeo puede mostrar un recuento celular, con predominancia de linfocitos, de 600 a 2.000/mm³. Al principio de la enfermedad puede ser superior el número de polimorfonucleares (Monath, 1991).

No hay tratamiento específico. Están indicadas medidas de sostén, alivio de los síntomas y atención intensiva de enfermería, como en el caso de otras encefalitis (Monath, 1991).

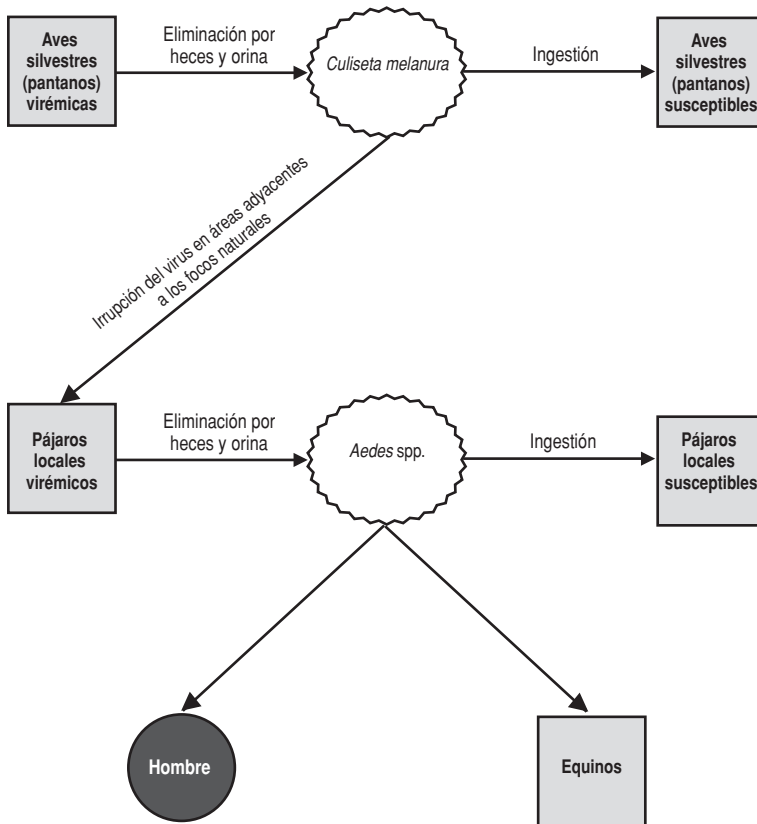
La enfermedad en los animales. La sintomatología clínica en los équidos es similar a la de la encefalitis equina del oeste (véase dicha enfermedad), pero la EEE es de curso más corto y muy letal. La enfermedad tiene un curso febril bifásico. A las 18–24 horas después de la infección se inicia la fiebre, que dura alrededor de un día. Un segundo período febril se instala en 4 a 6 días después de la infección, dura de 1 a 4 días y es cuando aparecen los síntomas nerviosos. El animal sufre una profunda depresión, tiene las extremidades separadas, la cabeza cerca del suelo y los labios flácidos; también son frecuentes la diarrea o la constipación, y hay gran pérdida de peso. Algunos animales se excitan con facilidad, caminan en círculo y tropiezan contra obstáculos; finalmente caen y no pueden levantarse. La muerte se presenta entre 5 y 10 días después de la infección (Walton, 1981). La letalidad entre los caballos con signos de encefalitis es aproximadamente de 75 a 90% y en los animales que sobreviven son comunes los daños en el cerebro.

En el este de los Estados Unidos hubo numerosos brotes de EEE entre faisanes, con una letalidad de 5 a 75%. La sintomatología consiste en fiebre, depresión, diarrea profusa, alteración de la voz, ataxia, temores, parálisis parcial o completa de una o ambas extremidades, o movimientos involuntarios en círculo. Algunos faisanes sufren efectos paralíticos por varias semanas. También se ha observado mortalidad en otras aves domesticadas, tales como patos. En Carolina del Norte, Estados Unidos, se registró la enfermedad en pavos. El signo clínico más importante fue una reducción de 40% en la postura. Los huevos de las aves afectadas eran pequeños y blancos, y algunos de cáscara blanda (Wages *et al.*, 1993). Un brote de EEE se diagnosticó en un establecimiento de cría de emús (*Dromaius novaehollandiae*) de Luisiana, Estados Unidos. La tasa de ataque fue de 76% y la tasa de letalidad de 87%. La muerte fue precedida por depresión, diarrea hemorrágica y vómito teñido de sangre. Este brote coincidió con uno en caballos y lluvias abundantes fuera de estación, con abundancia de mosquitos vectores (Tully *et al.*, 1992). La alta virulencia del virus EEE en estas especies contrasta con la infección clínicamente inaparente o de curso benigno en aves silvestres indígenas.

Fuente de infección y modo de transmisión (figura 12). El ciclo básico de la infección se desarrolla entre aves silvestres y mosquitos. Los artrópodos vectores se alimentan de sangre de aves virémicas y el virus se multiplica en su intestino medio (incubación extrínseca); cuando pica a una ave susceptible, le transmite la infección. El virus se multiplica en este huésped (incubación intrínseca) e invade su sistema circulatorio (viremia). La temperatura ambiente influye sobre la multiplicación del virus en los mosquitos vectores: las temperaturas bajas inhiben la replicación del virus y, al contrario, cuando las temperaturas son altas la multiplicación se activa. El virus EEE se ha aislado de la sangre de un gran número de especies de aves silvestres, tanto residentes como migratorias. Durante los años interepidémicos, la tasa de infección es baja en las aves silvestres, mientras que en períodos epidémicos es muy alta.

En el este de los Estados Unidos el virus circula en forma permanente entre aves (sobre todo passeriformes) y mosquitos, en muchos focos naturales de los pantanos de agua dulce. En esta región, el vector es *Culiseta melanura*, un mosquito ornitofílico. Se ha observado que este vector se alimenta algunas veces sobre caballos, pero muy raramente sobre el hombre. Un papel similar se atribuye a *C. morsitans* (Morris y Zimmerman, 1981). Cuando el virus irrumpe en áreas adyacentes a sus focos naturales endémicos, se origina un nuevo ciclo entre los pájaros y mosquitos locales. En la costa atlántica de los Estados Unidos se atribuye un papel importante como vector al *Aedes sollicitans*, un mosquito abundante en las regiones cenagosas de aguas salobres que se alimenta con sangre, tanto de aves como de equinos y del hombre. Se cree que *Ae. sollicitans* es el principal vector durante los brotes en las poblaciones humana y equina. Un estudio sobre las fuentes de alimentación de mosquitos en el sudeste de Massachusetts, Estados Unidos, sugiere que *Coquilletidia perturbans*, *Ae. canadiensis* y *Ae. vexans* podrían ser los vectores del virus para los equinos y el hombre (Nasci y Edman, 1981). En Florida, Estados Unidos, en 1991 se aislaron 14 cepas del virus EEE en 9.350 mosquitos *Ae. albopictus*, procedentes de 96 colecciones. Se identificó también el origen de la sangre de la que se alimentaron: 31% bovino, 19% humano, 2% pájaros passeriformes y el resto de otros animales (CDC, 1992).

Figura 12. Encefalitis equina del este. Ciclo de transmisión del virus en los Estados Unidos de América.



La infección inicial de los faisanes sigue las mismas pautas que en el hombre o los equinos, pero luego puede propagarse en forma horizontal de un ave a otra, por picoteo y canibalismo, sin intervención de vectores.

En los países tropicales de las Américas, los vectores principales parecen ser *Culex nigripalpus*, *Cx. taeniopus*, *Aedes taeniorhynchus* y probablemente algunas otras especies de mosquitos. Durante una investigación en La Guajira venezolana, en un período interepizótico se obtuvieron múltiples aislamientos del virus de mosquitos *Cx. panacossa* y *Cx. dunni* (Walder *et al.*, 1984). Este hecho parecería indicar que tales vectores desempeñan un papel importante en el mantenimiento del virus en los focos enzoóticos. Dichos mosquitos se alimentan sobre marsupiales y roedores, y se crían en pantanos y selvas. En el nordeste del Brasil, en la región de Belem, se ha demostrado que la EEE es enzoótica en la selva húmeda, pero no se ha podido aclarar el ciclo básico del virus.

Puesto que la infección produce una viremia de título bajo en el hombre y en los equinos, se considera que estas especies no contribuyen al mantenimiento del agente. En una oportunidad se aisló el virus EEE de larvas de *Cx. melanura*, lo que indujo a pensar en la posibilidad de transmisión transovárica, pero los subsiguientes intentos de aislamiento no tuvieron éxito. Por otra parte, el virus se aisló de roedores durante el invierno, lo que indica que estos animales podrían desempeñar algún papel en el mantenimiento del agente durante esa estación. En La Guajira venezolana se encontraron anticuerpos inhibidores de la hemaglutinación en 7,4% de 54 zarigüeyas (*Didelphis marsupialis*), con títulos de 1:20 o mayores, por lo que se ha sugerido que podrían servir como huéspedes naturales para el virus EEE (Walder *et al.*, 1984).

Aún no se ha aclarado si los brotes en el Caribe se deben a focos enzoóticos autóctonos o a la introducción del virus por aves migratorias de los Estados Unidos. Las condiciones de otoño en el Caribe, cuando las aves emigran de los Estados Unidos hacia el sur, favorecerían la circulación del virus. Sin embargo, los brotes en Cuba, la República Dominicana y Jamaica, causados por la variante norteamericana del virus, han precedido o coincidido con los brotes de EEE en el sudeste de los Estados Unidos (Calisher *et al.*, 1981).

Papel de los animales en la epidemiología. El hombre, los equinos y los faisanes son huéspedes accidentales. Los reservorios son las aves silvestres, entre las cuales la infección se propaga por medio de mosquitos.

Diagnóstico. El diagnóstico específico se puede realizar por aislamiento del virus de cerebro de hombres o equinos, muertos como consecuencia de la enfermedad. En los pacientes se puede realizar el diagnóstico serológico sobre la base del aumento del título en muestras seriadas de sangre. Puesto que las infecciones inaparentes no son muy frecuentes, el diagnóstico serológico en equinos podría hacerse con una sola muestra de sangre, sobre todo cuando hay un brote de la enfermedad en la región. Las pruebas serológicas disponibles para el diagnóstico son hemaglutinación-inhibición, fijación del complemento, inmunofluorescencia indirecta, seroneutralización y ELISA. Debido al curso rápido de la enfermedad, se aconseja extraer las muestras de sangre a intervalos cortos.

Control. La única medida práctica para la profilaxis individual del hombre consiste en prevenir las picaduras de mosquitos, por medio del uso de ropa protectora y repelentes, y la colocación de mosquiteros y mallas metálicas en las habitaciones. El control de los vectores en la región puede contribuir a reducir la transmisión. En las áreas endémicas es necesario mantener una vigilancia activa por medio de aves centinelas, tales como pollos. Se mide asimismo la tasa de infección vírica de los vectores y se procede a la reducción de su población, cuando hay riesgo de que se originen casos humanos y epizootias en los equinos.

Para la protección de los equinos se dispone de vacunas inactivadas, tanto monovalentes como bivalentes (con virus este y oeste), elaboradas en embrión de pollo y en cultivo celular. Asimismo, se ha perfeccionado una vacuna trivalente inactivada (virus EEE, EEO y EEV). En las regiones de América donde la actividad de los mosquitos es prácticamente permanente está indicado vacunar a los potrillos a los 3, 4 y 6 meses, y después anualmente. En las regiones con clima templado o frío se debe administrar la vacuna con un mes de anticipación a la estación de los mosquitos. En

el estudio realizado durante el brote epizootico en Panamá, se cuestionó la eficacia y duración de la protección que puede conferir la variante norteamericana de EEE contra la variante sudamericana (Dietz *et al.*, 1980). Este aspecto merece ser estudiado con mayor detenimiento.

Debe tomarse en cuenta que si bien la vacunación protege a los equinos contra la enfermedad, no modificará el riesgo a que está expuesto el hombre.

Bibliografía

Andrewes, CH., H.G. Pereira. *Viruses of Vertebrates*. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1972.

Barber, T.L., T.E. Walton, K.J. Lewis. Efficacy of trivalent inactivated encephalomyelitis virus vaccine in horses. *Am J Vet Res* 39:621-625, 1978.

Berge, T.O., ed. *International Catalogue of Arboviruses*. 2nd ed. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 1975. (DHEW Publ. CDC 75-8301).

Calisher, C.H., E. Levy-Koenig, C.J. Mitchell, F.A. Cabrera, L. Cuevas, J.E. Pearson. Encefalitis equina del este en la República Dominicana, 1978. *Bol Oficina Sanit Panam* 90:19-31, 1981.

Calisher, C.H., N. Karabatsos, J.P. Foster, M. Pallansch, J.T. Roehrig. Identification of an antigenic subtype of Eastern Equine Encephalitis isolated from a human. *J Clin Microbiol* 28:373-374, 1990.

Casals, J., D.H. Clarke. Arboviruses: group A. En: Horsfall, F.L., Jr., I. Tamm, eds. *Viral and rickettsial infections of man*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott; 1965.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Neurotropic Viral Diseases Surveillance. Annual Summary, 1972*. Atlanta: CDC; 1974. (DHEW Publ. CDC 75-8252).

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Arboviral surveillance: Unites States, 1990. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 39(35):594-598, 1990.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Eastern equine encephalitis virus associated with *Aedes albopictus*- Florida, 1991. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 41:115, 121, 1992.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Confirmed and probable EEE cases, human, United States, 1964-1997, by state* [Sitio en Internet]. Disponible en: www.cdc.gov/ncidod/dvbid/arbor/eee64_97.pdf. Acceso el 13 de diciembre de 2002.

Dietz, W.H., Jr., P. Galindo, K.M. Johnson. Eastern equine encephalomyelitis in Panama: The epidemiology of the 1973 epizootic. *Am J Trop Med Hyg* 29:133-140, 1980.

Downs, W.G. Arboviruses. En: Evans, A.S., ed. *Viral Infections of Humans: Epidemiology and Control*. New York: Plenum; 1976.

Faddoul, G.P., G.W. Fellows. Clinical manifestations of Eastern equine encephalomyelitis in pheasants. *Avian Dis* 9:530-535, 1965.

Kotait, I., Z.M. Peixoto, T.L. Coimbra *et al*. Isolamento e identificação do vírus de encefalomielite equina, tipo leste, em equinos do Estado de São Paulo, Brasil. *Arq Inst Biol* (Sao Paulo) 59:37-41, 1992.

Maness, K.S., C.H. Calisher. Eastern equine encephalitis in the United States, 1971: past and prologue. *Current Microbiol* 5:311-316, 1981.

Monath, T.P. Alfavirus (Encefalitis equina del este, del oeste y venezolana). En: Mandell, G.L., R.G. Douglas, Jr., J.E. Bennett, eds. *Enfermedades infecciosas. Principios y práctica*. Vol 2. 3a. ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1991.

Morris, C.D., R.H. Zimmerman. Epizootiology of eastern equine encephalomyelitis virus in upstate New York. III. Population dynamics and vector potential of adult *Culiseta morsitans* (Diptera: Culicidae). *J Med Entomol* 18:313-316, 1981.

Nasci, R.S., J.D. Edman. Blood feeding patterns of *Culiseta melanura* (Diptera: Culicidae) and associated sylvan mosquitoes in southeastern Massachusetts eastern equine encephalitis foci. *J Med Entomol* 18:493-500, 1981.

Ordóñez, J.V., W.F. Scherer, R.W. Dickerman. Isolation of eastern encephalitis virus in Guatemala from sentinel hamsters exposed during 1968. *Bol Oficina Sanit Panam* 70:371-375, 1971.

Sabattini, M.S., J.F. Daffner, T.P. Monath *et al.* Localized eastern equine encephalitis in Santiago del Estero Province, Argentina, without human infection. *Medicina* (Buenos Aires) 51:3-8, 1991.

de Souza Lopes, O., L. de Abreu Sacchetta. Epidemiological studies on eastern equine encephalitis virus in São Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 16:253-258, 1974.

Stamm, D.D. Arbovirus studies in birds in South Alabama, 1959-1960. *Am J Epidemiol* 87:127-137, 1968.

Theiler, M., W.G. Downs. *The Arthropod-Borne Viruses of Vertebrates: An Account of the Rockefeller Foundation Virus Program, 1951-1970*. New Haven: Yale University Press; 1973.

Tully, T.N., Jr., S.M. Shane, R.P. Poston *et al.* Eastern equine encephalitis in a flock of emus (*Dromarius novaehollandiae*). *Avian Dis* 36:808-812, 1992.

Venezuela. Ministerio de Sanidad y Asistencia Social. *Bol Epidemiol* 19, 1976.

Wages, D.P., M.D. Ficken, J.S. Guy, T.S. Cummings, S.R. Jennings. Egg-production drop in turkeys associated with alphaviruses: eastern equine encephalitis virus and Highlands J virus. *Avian Dis* 37:1163-1166, 1993.

Walder, R., O.M. Suárez, C.H. Calisher. Arbovirus studies in the Guajira region of Venezuela: activities of eastern equine encephalitis and Venezuelan equine encephalitis viruses during an interepizootic period. *Am J Trop Med Hyg* 33:669-707, 1984.

Walton, T.E. Venezuelan, eastern and western encephalomyelitis. En: Gibbs, E.P.J., ed. *Virus diseases of food animals*. Vol 2. New York: Academic Press; 1981.

Weaver, S.C., A. Hagenbaugh, L.A. Bellew *et al.* Evolution of alphaviruses in the eastern equine encephalomyelitis complex. *J Virol* 68:158-169, 1994.

Work, T.H. Eastern equine encephalomyelitis. En: Beeson, P.B., W. McDermott, eds. *Cecil Textbook of Medicine*. 12th ed. Philadelphia: Saunders; 1967.

ENCEFALITIS EQUINA DEL OESTE

CIE-10 A83.1 Encefalitis equina del oeste

Sinonimia. Encefalomyelitis equina del oeste, encefalitis del oeste.

Etiología. Virus de la encefalitis equina del oeste (EEO) de genoma ARN, perteneciente al género *Alphavirus* (antes grupo A de arbovirus) de la familia *Togaviridae*; forma parte de los arbovirus transmitidos por mosquitos.

El virus EEO forma un complejo antigénico, en el que entran 14 virus estrechamente relacionados con el virus EEO. Varios de estos virus son subtipos del virus EEO, y otros son subtipos del virus Sindbis, mientras que los virus Highlands J (HJ) y Aura son distintos de los otros miembros de este complejo antigénico (Calisher *et al.*, 1988). De este complejo son de interés como patógenos el virus clásico EEO y el virus HJ. En un estudio comparativo en ratones adultos sobre la virulencia relativa entre diferentes componentes del complejo EEO, se encontró que las cepas epizooticas del virus EEO son neuroinvasoras y neurovirulentas, mientras cinco virus

(entre ellos HJ, Fort Morgan y Aura) no lo eran. El virus HJ resultó de virulencia intermedia entre las cepas epizooticas y las enzoóticas (Bianchi *et al.*, 1993).

Distribución geográfica. Se ha aislado el virus en Argentina, Brasil, Canadá, Estados Unidos de América, Guyana, México y Uruguay.

Presentación en el hombre. De 1955 a 1978, en los Estados Unidos se registraron 941 casos humanos de encefalitis equina del oeste (EEO). La incidencia anual en ese país es muy variable: en 1975 hubo 133 casos con cuatro defunciones, mientras que en 1976 se registró un solo caso y en 1982, ninguno (CDC, 1981 y 1982). En los Estados Unidos la EEO ocupa, en términos globales, el tercer lugar entre las encefalitis arbovídicas, después de la encefalitis de San Luis y la de California. Tanto los casos humanos como los equinos se han presentado al oeste del Mississippi. La más extensa epidemia fue en 1941, en los estados norcentrales de los Estados Unidos y las provincias vecinas del Canadá, la cual afectó a más de 3.000 personas y varios cientos de miles de equinos. En el Brasil también se han presentado casos clínicos de EEO.

Como en otras enfermedades por arbovirus, hay muchos más casos de infección inaparente que clínicos. Se ha estimado que en personas mayores de 15 años de edad se presenta un caso de encefalitis por cada 1.150 infecciones subclínicas y en niños menores de cinco años la proporción sería de 1 a 58. Las encuestas serológicas realizadas por hemaglutinación-inhibición y neutralización han demostrado que la prevalencia de reactivos es variable y que en áreas hiperendémicas puede alcanzar tasas muy altas.

Presentación en los animales. En el oeste de los Estados Unidos, todos los años hay epizootias o casos esporádicos de la enfermedad en equinos. En 1937 resultaron afectados cerca de 174.000 equinos y en 1938 otros 184.000, debido a las encefalitis equinas (tipos oeste y este). De 1966 a 1970 hubo 7.638 casos de encefalitis en equinos y murieron 1.773. Gran parte de estos casos se debió al virus EEO. Si bien en 1992 no se notificaron casos humanos, se registraron nueve casos en equinos. Se ha demostrado por encuestas serológicas (prueba de neutralización) que la tasa de reaccionantes en áreas hiperendémicas es muy alta. Un virus del mismo complejo, Highlands J (HJ) está activo en el este de los Estados Unidos, pero raramente causa enfermedad en equinos y, al parecer, no ha causado casos humanos. Se acepta que los casos equinos de encefalitis que se presentan en el litoral atlántico, excluyendo los ocasionados por el virus EEE, son probablemente debidos a Highlands J (Karabatsos *et al.*, 1988). El virus EEO se ha aislado también de equinos en Argentina, Brasil y Uruguay. A fines de 1982 y en los primeros meses de 1983, se registró una epizootia en la Argentina que afectó a unos 300 caballos, y se comprobó la enfermedad en provincias donde antes no se había presentado (Centro Panamericano de Zoonosis, 1983). En la Argentina, desde el principio del decenio de 1990 y a diferentes intervalos, sucedían epizootias de encefalitis equina del oeste. En el verano de 1972-1973 hubo una epizootia que abarcó una extensión grande de la zona templada de la Argentina y del Uruguay. Después de esta epizootia, entre 1983 y 1985 se constataron cinco casos presuntivos para el virus EEO epizootico, en 16 equinos enfermos de los 13 focos notificados. La prevalencia de anticuerpos en caballos centinelas fue de 13% en la provincia de Santa Fe, donde se inició la epizootia de 1982, y 4% en la provincia de Córdoba. Se demostró también que en un período de un año, en el 40% de los equinos desaparecen los anticuerpos (Aviles *et al.*, 1993). No se presentaron casos humanos en la Argentina.

La enfermedad en el hombre. La enfermedad se presenta en los meses de verano y la tasa más alta de ataque se observa en adultos jóvenes y niños menores de un año. El período de incubación dura de 5 a 10 días. En los adultos la enfermedad se instala bruscamente con fiebre, cefalalgia, rigidez en la nuca y letargia; la confusión mental es común. En los niños la fiebre, el dolor de cabeza y el malestar preceden por unos días a los síntomas nerviosos; las convulsiones son frecuentes, como también el vómito, la rigidez de la nuca y el dolor de cabeza. Las parálisis flácidas y espásticas y los reflejos anormales se observan con más frecuencia en niños que en adultos. El estado febril dura de 7 a 10 días. Los pacientes adultos, en general, se restablecen totalmente. Las secuelas permanentes son raras en los adultos pero frecuentes en niños, que pueden sufrir un cambio de personalidad, atraso mental, parálisis espásticas y convulsiones recurrentes. La letalidad varía entre 3 y 14%.

El tratamiento es sintomático: combatir la fiebre, tratar las convulsiones (fenitoína) y realizar cuidado intensivo de los enfermos.

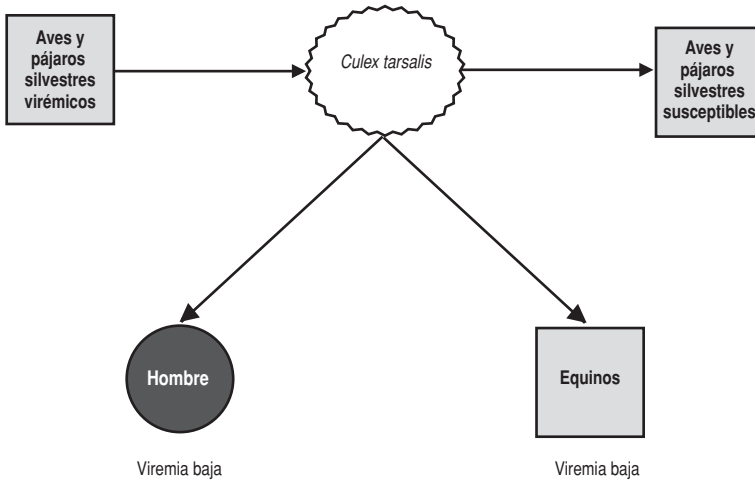
La enfermedad en los animales. El virus EEO tiene múltiples huéspedes, pero solo se manifiesta clínicamente en los equinos. La enfermedad suele ser esporádica al principio del verano; luego puede alcanzar proporciones epizooticas y cesar con la estación fría, al desaparecer los mosquitos. El período de incubación dura de 1 a 3 semanas. La fiebre es la única manifestación clínica antes de aparecer los síntomas nerviosos. Al igual que en el hombre, solo una parte de los equinos sufre de encefalitis. Cuando se manifiestan los síntomas nerviosos, la viremia y la fiebre han desaparecido. Los signos principales de la enfermedad nerviosa consisten en inquietud, andar irregular, falta de coordinación y somnolencia. El animal enfermo tropieza con los obstáculos, camina en círculos y pierde todo sentido de orientación. Durante la fase letárgica es común que el animal quede inmobilizado, con la cabeza apoyada sobre un cerco u otros objetos. Finalmente, en la fase paralítica, el animal es incapaz de levantarse cuando cae, el labio inferior cuelga, y experimenta dificultad para tragar. La muerte puede presentarse un día o dos después de la aparición de los síntomas nerviosos. En los animales que se recuperan son frecuentes las secuelas nerviosas, sobre todo los reflejos anormales. La tasa de letalidad de los equinos afectados por sintomatología encefalomielítica varía entre 20 y 30%, pero puede llegar hasta 50%.

No hay un tratamiento específico. El tratamiento de soporte es importante y consiste en administrar medicamentos antiinflamatorios, control de las convulsiones y cuidado intensivo de los enfermos.

Fuente de infección y modo de transmisión (figura 13). Los reservorios naturales del virus EEO son las aves y los pájaros silvestres. El virus se ha aislado de muchas especies de aves, en especial passeriformes, y entre ellas los gorriones. Además, en las áreas endémicas del oeste de los Estados Unidos se han comprobado anticuerpos por lo menos en 15 especies diferentes. Al infectarse, las aves desarrollan viremia con un título lo suficientemente alto como para infectar a los mosquitos vectores. En aves silvestres infectadas de modo experimental se puede aislar el virus hasta 10 meses después de la inoculación.

El vector principal en el oeste de los Estados Unidos es *Culex tarsalis*, que también es el transmisor, en la misma área, del virus de la encefalitis de San Luis. También *Aedes dorsalis* interviene en la transmisión en algunas zonas donde es predominante. El ciclo básico de la infección se mantiene por la transmisión del virus

Figura 13. Encefalitis equina del oeste. Ciclo de transmisión del virus.



de un ave virémica a un ave susceptible, mediante el o los vectores. La actividad vírica llega a su máximo a principios y mediados del verano. Las aves silvestres, sobre todo los pichones (por su susceptibilidad) constituyen el eslabón enzoótico y amplificador en la circulación del virus. El vector, *Cx. tarsalis*, está muy difundido en las áreas agrícolas irrigadas, campos de pastoreo anegados y márgenes de lagos. En primavera y principios de verano, el vector es sobre todo ornitofílico, pero a mediados del verano se alimenta cada vez más sobre mamíferos (Monath y Trent, 1981). Se ha demostrado también que diferentes poblaciones de *Cx. tarsalis* varían significativamente en su competencia como vectores del virus (Hardy *et al.*, 1979).

Cx. tarsalis infecta al hombre y los caballos al alimentarse con su sangre, y puede ocasionarles o no enfermedad clínica. Sin embargo, tanto el hombre como los equinos son huéspedes accidentales, en los que el virus produce una viremia de título bajo, por lo cual no tienen intervención alguna en el ciclo básico. En este sentido el papel del equino en la epidemiología difiere notablemente del que desempeña en la encefalitis equina venezolana, en la que sirve de amplificador importante del virus. La designación de encefalitis equina (del oeste o del este) solo se debe al hecho de que el virus fue aislado por primera vez en esta especie y no a que el equino sea un reservorio del agente etiológico.

Aún no se ha esclarecido por completo el mecanismo del mantenimiento del virus durante los meses del invierno, pero hay indicios de que los reptiles podrían desempeñar cierto papel. En Utah, Estados Unidos, se aisló el virus de la sangre en 37 de 84 ofidios de tres géneros (*Thamnophis*, *Coluber* y *Pituophis*) capturados y examinados al comienzo de la primavera. La viremia en estos animales es cíclica, con aparición y desaparición según el cambio de la temperatura ambiental. Durante la hibernación la viremia desaparece, pero al aumentar la temperatura ambiente el virus reaparece. La viremia es de un título suficientemente alto como para infectar un gran porcentaje de *Culex tarsalis*. También se ha comprobado viremia en la prole de

ofidios infectados. En el Canadá se ha aislado el virus de ofidios del género *Thamnophis* y de ranas (*Rana pipiens*); en 50 de las 179 ranas examinadas se comprobaron anticuerpos neutralizantes. Con todo, existen grandes dudas de que la infección de los reptiles y anfibios constituya el mecanismo por el cual se mantiene el virus en invierno. Se pudieron aislar tres cepas del virus de *Aedes dorsalis* adultos, que se recogieron en estadio larval de un pantano de agua salobre en la costa de California. Este hecho se considera como una prueba de que hay una transmisión vertical (transovárica) del virus en esta especie de mosquito y posiblemente en otros afines. Este mecanismo permitiría mantener el virus en la estación fría, cuando no hay transmisión horizontal (Fulhorst *et al.*, 1994).

En el oeste del Canadá, se han presentado epizootias en equinos en áreas de escasa población de *Cx. tarsalis* y se sospecha que el vector sea *Culiseta inornata*, que es un mosquito adaptado a climas fríos (Monath, 1979).

En el este de los Estados Unidos, el vector principal es *Culiseta melanura*, que transmite la infección entre las aves silvestres, pero raramente a los equinos. Las cepas de virus que se han aislado de aves, mosquitos o ratones centinelas en los estados de esa zona y en el Golfo de México corresponden todas a un prototipo (Highlands J) y se pueden distinguir antigénicamente de las cepas de virus del oeste de los Estados Unidos o del Canadá. Si bien estas cepas de los estados del este están estrechamente relacionadas con el virus EEO, se consideran pertenecientes a un virus diferente del mismo complejo. La ausencia de casos de enfermedad en el hombre y la rareza en equinos en el este de los Estados Unidos puede explicarse quizás por el hábitat (pantanos de agua dulce) de *C. melanura*, sus hábitos eminentemente ornitofílicos y por la escasa virulencia de las cepas Highlands J para los mamíferos (Hayes y Wallis, 1977).

En las provincias del Chaco y Corrientes, Argentina, se han obtenido varios aislamientos del virus EEO en *Cx. ocoosa* (Sirivanakarn y Jakob, 1981), que posiblemente sería el vector de un subtipo del virus EEO en los focos naturales. Posteriormente se pudo establecer que *Aedes albifasciatus*, que se ha encontrado naturalmente infectado, posee las propiedades de un vector eficiente. Mosquitos de esta especie recogidos en la provincia de Córdoba, Argentina, resultaron muy susceptibles a la infección por vía oral cuando se los alimentó sobre pollos virémicos. En los ensayos hechos de 9 a 16 días después de haberse alimentado con la sangre de pollos virémicos, pudieron transmitir el virus a pollos susceptibles al picarlos. La distribución y los hábitos alimentarios de *Ae. albifasciatus* son compatibles con un vector epizootico y epidémico (Aviles *et al.*, 1992). A raíz de una epizootia en la Argentina, se iniciaron estudios sistemáticos para aclarar la ecología de la enfermedad, que ha sido poco estudiada en América Latina.

Diagnóstico. El diagnóstico específico se puede lograr por aislamiento o por serología. Es difícil aislar el virus del hombre o del equino enfermo, ya que cuando se reconoce la enfermedad clínicamente, la viremia generalmente ha terminado. La mayoría de los aislamientos se han logrado de tejido cerebral de personas o animales muertos. Para obtener los mejores resultados en el caso de los equinos, es conveniente sacrificar al enfermo grave, o recoger suero para aislamiento del virus de animales febriles que no parecen enfermos y que están pastoreando junto a animales con encefalitis (Walton, 1992). El diagnóstico serológico consiste en la demostración de un aumento cuádruple o mayor del título de anticuerpos en sueros obtenidos en la fase aguda de la enfermedad y la convalecencia, con las pruebas de fijación del comple-

mento, hemaglutinación–inhibición, seroneutralización, inmunofluorescencia, ELISA de captura de antígeno o captura de la inmunoglobulina M (Calisher *et al.*, 1986).

La mayor parte de las veces es difícil obtener más de una muestra de suero de equinos. Si se agrega la prueba de seroneutralización (sola, permite detectar 80%) a las de fijación del complemento (sola, permite detectar 56,3%) y a la de hemaglutinación–inhibición (sola, permite detectar 43,8%), puede llegarse a un diagnóstico presuntivo de la infección con una única muestra en más de 90% de los casos (Calisher *et al.*, 1983).

Control. Las medidas para prevenir la infección se relacionan con el control del vector. Los resultados han sido satisfactorios en las zonas donde se han establecido programas de control contra *Cx. tarsalis*. Para la prevención individual es conveniente el uso de ropa protectora, repelentes, mosquiteros y telas metálicas en las ventanas de las habitaciones.

Para la protección de los equinos se dispone de una vacuna elaborada en embrión de pollo e inactivada por formol. La vacuna puede ser monovalente a virus de la EEO sola, bivalente o trivalente, y comprender también el virus de la encefalitis equina del este y venezolana (véase Encefalitis equina del este). La vacuna se aplica anualmente durante la primavera, en dos dosis intradérmicas con 7 a 10 días de intervalo. La inmunidad se establece en cerca de dos semanas, a partir de la primera dosis.

Un brote epizootico en equinos, que suele anteceder en una o más semanas a los casos humanos, debe servir como alerta para que las autoridades de salud pública dispongan medidas de control. En un programa de vigilancia epidemiológica, se tomará en cuenta la densidad de la población del vector, su tasa de infección, la seroconversión de aves centinelas y la tasa de infección de pájaros nacidos durante el año. En las condiciones epidemiológicas de la Argentina las aves centinelas no dieron resultado satisfactorio, ya que *Ae. albifasciatus*, vector del virus EEO, no es ornitófilo. En cambio, dieron buenos resultados los equinos centinelas.

Bibliografía

Andrewes, C., H.G. Pereira, *Viruses of Vertebrates*. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1972.

Aviles, G., M.S. Sabbatini, C.J. Mitchell. Transmission of western equine encephalomyelitis virus by Argentine *Aedes albifasciatus* (Diptera: Culicidae). *J Med Entomol* 29:850-853, 1992.

Aviles, G., T.I. Bianchi, J.F. Daffner, M.S. Sabbatini. Actividad post-epizootica del virus de la encefalitis equina del oeste en la Argentina. *Rev Argentina Microbiol* 25:88-99, 1993.

Bianchi, T.I., G. Aviles, T.P. Monath, M.S. Sabbatini. Western equine encephalomyelitis: virulence markers and their epidemiologic significance. *Am J Trop Med Hyg* 49:322-328, 1993.

Bruner, D.W., J.N. Gillespie. *Hagan's Infectious Diseases of Domestic Animals*. 6th ed. Ithaca: Cornell University Press; 1973.

Calisher, C.H., J.K. Emerson, D.J. Muth, J.S. Lazuick, T.P. Monath. Serodiagnosis of western equine encephalitis virus infections: relationship of antibody titer and test to observed onset of clinical illness. *J Am Vet Med Ass* 183:438-440, 1983.

Calisher, C.H., M.I. Mahmuel, A.O. el-Kafrawi, J.K. Emerson, D.J. Muth. Rapid and specific serodiagnosis of western equine encephalitis virus infection in horses. *Am J Vet Res* 47:1296-1299, 1986.

Calisher, C.H., N. Karabatsos, J.S. Lazuick, T.P. Monath, K.L. Wolff. Reevaluation of the western equine encephalitis antigenic complex of alphaviruses (family Togaviridae) as determined by neutralization tests. *Am J Trop Med Hyg* 38:447-452, 1988.

Casals, J., D.H. Clarke. Arboviruses: group A. En: Horsfall, F.L., I. Tamm, eds. *Viral and Rickettsial Infections of Man*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott; 1975.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Neurotropic Viral Diseases Surveillance. Annual Summary, 1972*. Atlanta: CDC; 1974. (DHEW Publ. CDC 75-8252).

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Current trends in arboviral diseases. United States, August 1974. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 23:293-294, 1974.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Arboviral infections in the United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 25:116, 1976.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Encephalitis Surveillance. Annual Summary 1978*. Atlanta: CDC; 1981.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Arboviral encephalitis: United States, 1982. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 31:433-435, 1982.

Centro Panamericano de Zoonosis. Informe encefalomiélitis (Argentina). Comunicaciones Epidemiológicas 3, mayo 1983.

Chamberlain, R.W. Arbovirus infections of North America. En: Sanders, M., M. Schaeffer, eds. *Viruses Affecting Man and Animals*. St. Louis: Green; 1971.

Downs, W.G. Arboviruses. En: Evans, A.S., ed. *Viral Infections of Humans: Epidemiology and Control*. New York: Plenum; 1976.

Fulhorst, C.F., J.L. Hardy, B.F. Eldridge, S.B. Presser, W.C. Reeves. Natural vertical transmission of western equine encephalomyelitis virus in mosquitoes. *Science* 263(5147):676-678, 1994.

Gebhardt, L.P., G.J. Stanton, D.W. Hill, C.G. Collet. Natural overwintering hosts of the virus of western equine encephalitis. *N Engl J Med* 271:172-177, 1964.

Gebhardt, L.P., S.C. Jeor, G.J. Stanton, D.A. Stringfellow. Ecology of western encephalitis virus. *Proc Soc Exp Biol Med* 142:731-733, 1973.

Gutekunst, D.E., M.J. Martin, P.H. Langer. Immunization against equine encephalomyelitis with a new tissue culture origin vaccine. *Vet Med Anim Clin* 61:348-351, 1966.

Hardy, J.L., W.C. Reeves, W.A. Rush, Y.D. Nir. Experimental infection with western encephalomyelitis virus in wild rodents indigenous to Kern County, California. *Infect Immun* 10:553-564, 1974.

Hardy, J.L., W.C. Reeves, J.P. Bruen, S.B. Presser. Vector competence of *Culex tarsalis* and other mosquito species for western equine encephalomyelitis virus. En: Kurstak, E., ed. *Arctic and Tropical Arboviruses*. New York: Academic Press; 1979.

Hayes, R.O., L.C. LaMotte, P. Holden. Ecology of arboviruses in Hale County, Texas during 1965. *Am J Trop Med Hyg* 16:675-687, 1967.

Hayes, C.G., R.C. Wallis. Ecology of western equine encephalomyelitis in the eastern United States. *Adv Virus Res* 21:37-83, 1977.

Holden, P., D.B. Franc, C.J. Mitchell, R.O. Hayes, J.S. Lazuick, T.B. Hughes. House-sparrows, *Passer domesticus* (L.), as hosts of arboviruses in Hale County, Texas. I. Field Studies, 1965-1969. *Am J Trop Med Hyg* 22:244-253, 1973.

Hughes, J.P., H.N. Johnson. A field trial of a live-virus western encephalitis vaccine. *J Am Vet Med Ass* 150:167-171, 1967.

Karabatsos, N., A.L. Lewis, C.H. Calisher, A.R. Hunt, J.T. Roehrig. Identification of Highlands J virus from a Florida horse. *Am J Trop Med Hyg* 39:603-606, 1988.

Monath, T.P. Arthropod-borne encephalitides in the Americas. *Bull World Health Organ* 57:513-533, 1979.

Monath, T.P., D.W. Trent. Togoviral diseases of domestic animals. En: Kurstak, E., C. Kurstak, eds. *Comparative Diagnosis of Viral Diseases*. New York: Academic Press; 1981.

Sirivanakarn, S., W.L. Jakob. Notes on the distribution of *Culex (Melanoconion)* mosquitoes in northeastern Argentina (Diptera: Culicidae). *Mosq Syst* 13:195-200, 1981.

Theiler, M., W.G. Downs. *The Arthropod-Borne Viruses of Vertebrates*. New Haven: Yale University Press; 1973.

Walton, T.E. Arboviral encephalomyelitis of livestock in the western hemisphere. *J Am Vet Med Assoc* 200:1385-1389, 1992.

Work, T.H. Western equine encephalomyelitis. En: Beeson, P.B., W. McDermott, J.B. Wyngaarden, eds. *Cecil Textbook of Medicine*. 15th ed. Philadelphia: Saunders; 1979.

ENCEFALITIS EQUINA VENEZOLANA

CIE-10 A92.2 Fiebre equina venezolana

Sinonimia. Encefalomieltis equina venezolana, encefalitis venezolana, "peste loca".

Etiología. Virus de la encefalitis equina venezolana de genoma ARN, perteneciente al género *Alphavirus* (antes grupo A de los arbovirus) de la familia Togaviridae. El reconocimiento de la existencia de diferentes variantes antigénicas es de gran importancia epidemiológica. En un estudio (Young y Johnson, 1969) realizado sobre la base de la prueba de hemaglutinación-inhibición cinética en un gran número de cepas de diferentes zonas, se pudo establecer una clasificación de los virus que integran ese complejo y que cuentan con seis subtipos (I a VI); el subtipo I a su vez tiene seis variantes antigénicas. Jahrling y Eddy (1977) confirmaron los resultados de Young y Johnson por cromatografía usando una columna hidroxipatita.

Posteriormente se pudo definir la variación antigénica mediante anticuerpos monoclonales dirigidos contra las glicoproteínas (E1 y E2) de la envoltura externa. Por esta técnica se lograron diferenciar 11 cepas del virus en epizooticas (o epidémicas) y enzoóticas (o endémicas) (Rico-Hesse *et al.*, 1988), distinción importante desde el punto de vista epidemiológico. Las variantes AB y C del subtipo I (I-AB y I-C) son altamente virulentas para los equinos y causa de las epizootias/epidemias. Las variantes D, E y F del subtipo I (I-D, I-E, I-F) y los subtipos II (Everglades), III (Mucambo), IV (Pixuna), V (Cabassou) y VI (cepas AG 80-663, Argentina), comprenden las cepas enzoóticas, no patógenas para los equinos.

Distribución geográfica. El virus de la encefalitis equina venezolana (EEV) es originario de las Américas y no se ha comprobado su presencia fuera de ese continente. Las epizootias/epidemias se han presentado desde Texas, Estados Unidos de América, hasta el sur de Ica, Perú (véase Presentación en el hombre y los animales). En la América tropical y subtropical se conocen varios focos naturales de EEV, donde las variantes antigénicas enzoóticas del virus circulan entre vertebrados inferiores y mosquitos. Los focos enzoóticos reconocidos están ubicados en Belem, Brasil (virus Mucambo y Pixuna); Magangué, Colombia; sur de Florida, Estados Unidos; Vera-

cruz, México; Almirante, Panamá; Paramaribo, Suriname; Bush Bush, Trinidad y Tabago, así como en Argentina, Belice, Guatemala, Honduras y Perú. También se ha comprobado la circulación del virus en la Amazonia peruana, así como en el oeste de los Estados Unidos (virus Tonate, cepa Bijou Bridge), y es muy probable que existan otros focos naturales aún no reconocidos en diferentes regiones tropicales y subtropicales de América. Se han obtenido numerosos aislamientos de virus del complejo EEV de *Culex delponte* en las provincias del Chaco y Corrientes, Argentina, lo que indicaría la existencia de focos enzoóticos en ese país (Sirivanakarn y Jakob, 1981). Otros focos enzoóticos serían el del sur del Brasil con virus I-F (Calisher *et al.*, 1982) y el de la Guajira venezolana con virus I-D (Walder *et al.*, 1984).

Presentación en el hombre y en los animales. Desde el aislamiento del virus EEV en 1938, ha habido muchos brotes y epizootias/epidemias en el continente americano. Las epizootias/epidemias de EEV han afectado a 12 países (de sur a norte): Perú, Ecuador, Colombia, Venezuela, Trinidad y Tabago, Costa Rica, Nicaragua, Honduras, El Salvador, Guatemala, México y Estados Unidos. De 1935 a 1961 los brotes se limitaron sobre todo a Colombia y Venezuela, aunque también a Perú y Trinidad y Tabago. Entre 1962 y 1972 aparecieron brotes de EEV todos los años y se extendieron a América Central, México y Estados Unidos.

La mayor onda epizootica/epidémica fue la de 1969, causada por el subtipo I-AB, que se difundió de Ecuador a Guatemala y se extendió a los otros países centroamericanos y a México, hasta que en junio de 1971 llegó a Texas, Estados Unidos. En apenas dos años la epizootia/epidemia cubrió una distancia de 4.000 km, y ocasionó decenas de miles de casos de enfermedad humana, como también considerable morbilidad y mortalidad de equinos.

Las epidemias de EEV suelen ser explosivas, como la que se inició en 1962 en la parte colombiana de La Guajira; de octubre a diciembre de ese año causó en Colombia 3.000 casos humanos con 20 muertes, y en Venezuela, 6.762 casos con 43 muertes. En el Ecuador, donde parece haberse iniciado la epizootia/epidemia de 1969, hubo alrededor de 31.000 casos humanos, con 310 muertes. En general, las epidemias se caracterizan por una tasa de ataque alta, que puede superar al 10% de la población humana de la región afectada. No hubo actividad epidémica desde 1972 hasta 1977, año en que se presentaron pequeños brotes en equinos, posiblemente debidos al virus EEV, en Guyana, en el norte del Perú y en la península de La Guajira en Venezuela (Monath, 1979).

Por otra parte, la vigilancia epidemiológica ha disminuido en América Latina y pocos países han informado sobre casos esporádicos o brotes de encefalitis en equinos. Sin embargo, un documento de la Organización Panamericana de la Salud (1993), que resume la información disponible entre los años 1989-1993 en los países, señala claramente que tanto en América Central como en Colombia, México y Venezuela hubo brotes de enfermedad neurológica en equinos compatible con las encefalitis equinas. Estudios realizados en El Salvador, Guatemala y Honduras indican que había transmisión del virus EEV y que incluía cepas similares al subtipo epizootico I-AB. Las pruebas de seroneutralización de 2.000 sueros equinos demostraron una alta tasa de reaccionantes a títulos elevados en animales no vacunados. En varias áreas de Colombia se encontraron animales con signos de encefalitis. Tanto estos como algunos contactos dieron títulos altos a la prueba de inhibición de hemaglutinación. En el estado de Trujillo, Venezuela, se notificó un brote con casos

de encefalitis y fallecimientos, que parece haberse iniciado en diciembre de 1992. El virus EEV se aisló de cinco muestras de sueros equinos. Estudios serológicos en pacientes febriles y en la población general demostraron anticuerpos en la población humana. Este brote motivó un alerta de orden nacional. En julio de 1993 se presentó un brote en un área circunscrita del estado de Chiapas, México, a raíz del cual el gobierno tomó medidas drásticas para limitar el foco, tales como poner la zona en cuarentena, vacunación masiva y rociado aéreo de insecticidas. El brote afectó clínicamente a 136 caballos y 61 murieron. A partir de septiembre de 1993 no se produjeron casos nuevos (Kahler, 1993).

El brote de EEV de 1995 en Venezuela y Colombia fue el resultado de varios factores interdependientes: 1) vacunación insuficiente de los equinos, 2) falta de vigilancia epidemiológica sostenida, 3) conocimiento limitado de la ecología de la encefalitis equina, y 4) un nivel de actividad viral más alto en zonas donde la enfermedad ha estado presente desde 1993, en una población equina susceptible. El brote de Venezuela afectó a los departamentos de Carabobo, Cojedes, Falcón, Guarico, Lara, Yaracuy y Zulia. Se notificaron en total 11.390 casos humanos sospechosos, 185 confirmados y 16 defunciones. Se identificó un total de 504 casos clínicos en equinos, con 475 muertes. El brote de Colombia apareció en las poblaciones de Riohacha, Manure, Maicao y Uribia, en el departamento de La Guajira. Se notificaron 14.156 casos sospechosos, con 1.258 hospitalizaciones y 26 defunciones (OPS, 1995).

En General Belgrano, Argentina, hubo un brote en abril de 1989. De 22 pacientes, la mayoría escolares entre 5 y 15 años, se tomaron muestras de sangre para el estudio de diferentes virus, tanto de la familia Togaviridae como Flaviviridae. Los reaccionantes fueron positivos a dos virus del complejo EEV, el subtipo VI cepa AG80-663, un virus enzoótico y el subtipo I-AB epizoótico. En la prueba de seroneutralización, 51,6% fueron reaccionantes al virus enzoótico y 26,8% al tipo epizoótico (cepa TC-83). Como en la neutralización no hay reacción cruzada entre ambos subtipos, los autores concluyen que ambos virus están presentes en la zona estudiada. Seis enfermos experimentaron una seroconversión al subtipo VI, lo que indica que este virus produjo infección en los pacientes, pero no se puede afirmar que fue el agente etiológico hasta tanto no se aísle y tipifique (Contigiani *et al.*, 1993).

Las epizootias en los equinos se inician antes que las epidemias, y estas suelen terminar cuando cesan los casos de enfermedad en los animales. El impacto económico es grave. En las zonas afectadas, la mortalidad de los equinos alcanza entre 20 y 40%. La proporción de equinos enfermos que mueren varía entre 38 y 83%. Se ha estimado que en la epizootia/epidemia iniciada en 1969 murieron entre 38.000 y 50.000 equinos; el Ecuador perdió alrededor de 20.000 caballos, por un valor de US\$ 1.200.000. Además, la mortalidad de equinos afecta la economía rural, ya que muchos campesinos usan estos animales para tareas agrícolas y transporte de sus productos.

La enfermedad en el hombre. El período de incubación dura de 2 a 5 días. La sintomatología puede variar desde una fiebre indiferenciada, similar a la de la influenza, hasta enfermos graves de encefalitis. En la mayoría de los casos, se caracteriza por un estado febril que se instala súbitamente, acompañado de malestar, escalofríos, mialgia, cefalalgia y, con frecuencia, de náusea, vómito y diarrea. En mues-

tras tomadas al iniciarse la fiebre, se suele observar una pronunciada leucopenia. El curso de la enfermedad puede abarcar de 1 a 4 días, o más, y el período de convalecencia depende de la duración de la fiebre. Los enfermos con un curso corto de fiebre se recuperan rápida y completamente, mientras que los que tuvieron una enfermedad prolongada experimentan una marcada astenia y su convalecencia dura varias semanas. La tasa de letalidad es baja, y se estima en 0,2 a 1% de los casos clínicos.

Los signos de encefalitis son más frecuentes en niños que en adultos. En uno de los brotes en Colombia, se estimó la incidencia de encefalitis en 4% de las infecciones en niños y 0,4% de los casos en adultos. La variedad de signos neurológicos periféricos de parálisis flácida o espástica y las alteraciones en los reflejos no difieren de la sintomatología nerviosa de otras encefalitis por arbovirus. Raramente se observa inflamación meníngea. La tasa de infecciones subclínicas es alta, de acuerdo con los estudios serológicos realizados después de las epidemias. La tasa de ataque es entre el 11% y el 20% o más de la población general. Del 4% al 14% de los casos clínicos tienen signos de encefalitis. En una epidemia en La Guajira venezolana se observaron malformaciones congénitas, incluyendo anencefalia, en fetos de madres que se enfermaron durante el embarazo (Sanmartín, 1972).

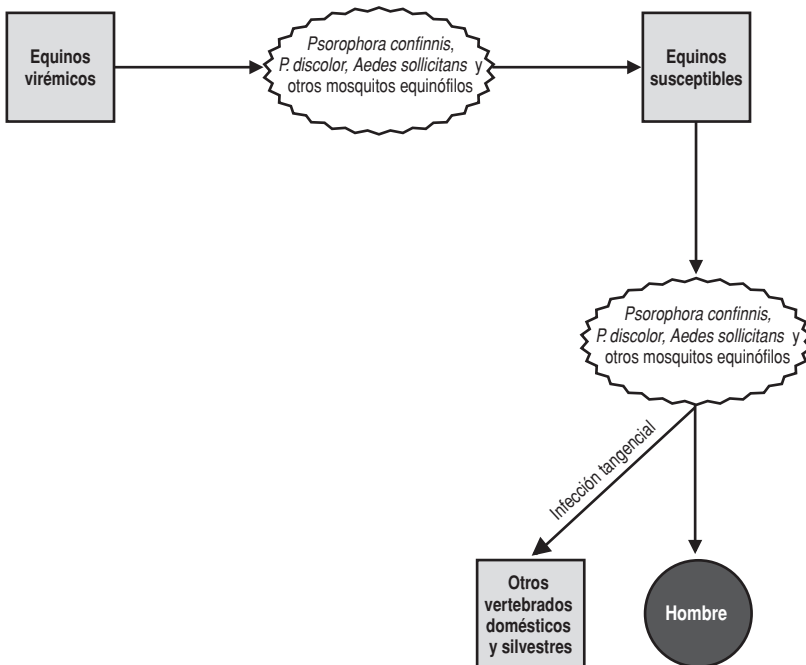
Los subtipos y variantes enzooticos del virus causan a veces algunos casos esporádicos de fiebre indiferenciada y meningitis.

La enfermedad en los animales. El virus EEV del tipo epizootico (variantes AB y C del subtipo I) se ha aislado de 21 especies de vertebrados domésticos y silvestres, y en los estudios serológicos se ha demostrado que muchas otras especies contraen la infección en forma natural. Sin embargo, la infección es clínicamente manifiesta y de importancia económica solo en los équidos (caballos, mulas, asnos), y no en las otras especies animales. El período de incubación dura de 1 a 3 días. La sintomatología de la enfermedad en los équidos varía con el grado de gravedad. En algunos animales la infección se manifiesta por una enfermedad febril benigna, con piroxia por 1 ó 2 días, anorexia y depresión. Estos síntomas se acompañan con ligera leucopenia y viremia baja o nula. En 4 a 6 días aparecen anticuerpos neutralizantes. Los animales se recuperan sin secuelas. En otros animales se observa el curso característico de la enfermedad, que es de encefalomiелitis. La enfermedad se instala bruscamente con fiebre alta, depresión profunda, anorexia pronunciada y pérdida de peso, rechinar de los dientes, diarrea o constipación. Se comprueba una viremia de alto título y la leucopenia es común. Los signos encefalíticos son similares a los de la EEO y de la EEE. Algunos animales enfermos experimentan un profundo sopor, tienen los miembros ampliamente separados para mantener el equilibrio y la cabeza apoyada sobre un objeto, se muestran reacios a moverse y a menudo caen sin poder levantarse. Otros animales manifiestan signos de excitación, son hipersensibles al tacto y al sonido, agresivos, caminan en círculo, tropiezan con los obstáculos y experimentan convulsiones cada vez más frecuentes. La tasa de letalidad entre los equinos con signos encefalíticos es muy alta y puede llegar a 80% de los casos. Durante las epizootias pueden infectarse (pero no enfermarse) los bovinos y los cerdos, con viremias que podrían ser suficientes para infectar mosquitos. Los perros pueden manifestar signos de enfermedad e inclusive morir en consecuencia. La viremia es generalmente baja, pero puede ser suficiente para infectar a los vectores (Sanmartín, 1972).

Los subtipos enzooticos no afectan a los solípedos.

Fuente de infección y modo de transmisión (figuras 14 y 15). Los focos naturales de infección enzoótica se encuentran en las selvas húmedas de la América tropical y en regiones casi siempre pantanosas. El ciclo de infección se desarrolla entre roedores (tales como especies de *Sigmodon*, *Proechimys*, *Peromyscus* y *Oryzomys*) y también marsupiales, así como mosquitos de varias especies de *Culex* (*Melanoconion*), sobre todo *Cx. aikenii*, *Cx. opisthopus* y *Cx. portesi*, que sirven de vectores para transmitir la infección de animales virémicos a otros susceptibles. La infección en los roedores es asintomática, con una viremia suficientemente alta como para infectar a los vectores. En el ciclo de la variante Tonate (III-B) las aves actúan como reservorios. Hay variaciones estacionales en la actividad del virus, que es más pronunciada en la estación lluviosa. Sin embargo, la actividad es continua y en la estación seca hay un bajo nivel de transmisión entre roedores y mosquitos, particularmente en especies con desarrollo más lento (*Cx. portesi* y *Cx. cedecei*), lo que permite mantener el ciclo. El hombre se infecta por los virus enzoóticos al penetrar en sus focos naturales. Los casos son esporádicos y los virus enzoóticos (variantes D, E y F del subtipo I y subtipos II, III, IV, V y VI) nunca han originado grandes epidemias o epizootias. En ocasiones han irrumpido en áreas adyacentes a los focos enzoóticos para producir pequeños brotes en la población humana susceptible. Tal pudo haber sido el caso del brote en la Isla General Belgrano, Argentina, en el que la conversión serológica de varios pacientes para el subtipo VI, hace sospechar que este virus selvático fue el agente etiológico (Contigiani *et al.*, 1993).

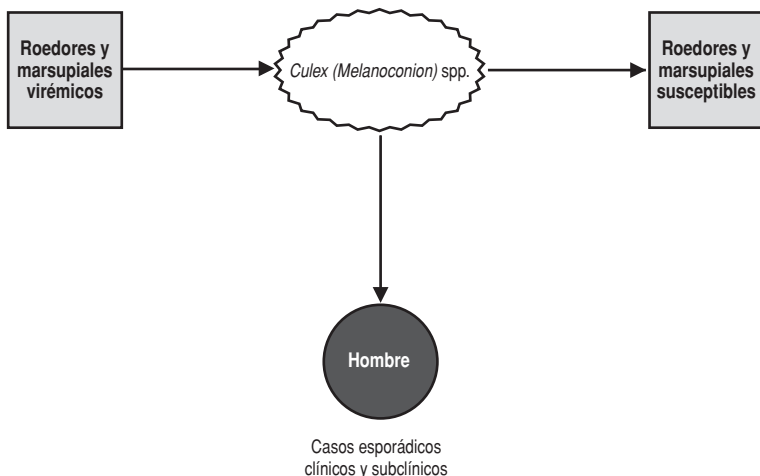
Figura 14. Encefalitis equina venezolana. Ciclo epizootómico (virus AB y C del subtipo I).



Las comunidades de las áreas endémicas tienen altas tasas de seropositividad e inmunidad a estos virus, según los estudios realizados en reservaciones de indios en el sur de Florida, Estados Unidos. La razón principal del comportamiento no epidémico de estas cepas de virus es su bajo grado de patogenicidad para los équidos. La inoculación experimental de caballos con virus no epidémicos (virus enzoóticos) produce fiebre, leucopenia ligera, títulos moderados de anticuerpos y una viremia de bajo título, insuficiente para infectar a los mosquitos vectores. En cambio, en los caballos inoculados con cepas epizooticas se observa una viremia de alto título, signos de enfermedad y títulos altos de anticuerpos. El alto título de viremia en un équido infectado con una cepa epidémica (variantes AB y C del subtipo I) puede bastar para que un solo animal infecte a varios miles de mosquitos en un día. Estos títulos persisten a veces por 4 ó 5 días en el équido infectado. Por eso se atribuye a los équidos el papel de amplificadores del virus, esencial en la propagación de las epizootias y de las epidemias. Los estudios epidemiológicos han enseñado que las epizootias y epidemias terminan cuando se agotan los equinos susceptibles que sirven de huéspedes amplificadores (Walton *et al.*, 1992).

Se han efectuado numerosos aislamientos del virus epidémico de mosquitos de 34 especies pertenecientes a ocho géneros diferentes. Una o más especies de mosquitos pueden predominar como transmisoras de la infección en una zona. En algunas especies de mosquitos se han encontrado tasas altas de infección, lo que explicaría el carácter explosivo de la EEV. Varias especies de mosquitos (tales como *Psorophora confinnis*, *Aedes aegypti*, *Ae. sollicitans*, *Mansonia tittilans*, *M. indubitans*, *Culex tarsalis* y *Ae. taeniorhynchus*) son vectores eficientes, de acuerdo con pruebas de laboratorio y de campo (Monath y Trent, 1981). La relación entre el mosquito y el huésped es de indudable importancia, sobre todo por el hábito de alimentarse sobre huéspedes epizooticos, que son los équidos (Sanmartín *et al.*, 1973).

Figura 15. Encefalitis equina venezolana. Ciclo silvestre enzoótico (virus D, E y F del subtipo I, y subtipos II, III, IV, V y VI).



En resumen, se puede afirmar que los virus epizoóticos dependen de los equinos como huéspedes primarios y que la circulación del virus se efectúa por medio de mosquitos equinófilos, que transmiten la infección de un équido virémico a otro susceptible, como también al hombre y a otros vertebrados.

El origen del virus epidémico y los mecanismos para su mantenimiento en los períodos interepizoóticos no se conocen. No se ha podido comprobar la transmisión transovárica en los mosquitos vectores; una posibilidad es la transmisión poco intensa del virus de un equino a otro. El virus se propagaría con lentitud hasta tanto hubiera una gran población equina susceptible y se crearan las condiciones para una epizootia, en contraste con las epizootias de EEE y EEO, que comienzan y terminan con brusquedad en pocos meses, las de EEV pueden seguir propagándose durante varios años. En Venezuela, se presentaron esporádicamente entre 7 y 60 casos equinos de EEV por año durante el período 1953–1961. Estos hechos parecerían indicar que el virus puede perpetuarse en los períodos interepizoóticos por pasaje de un equino a otro, mediante los vectores. Se está investigando también la posibilidad de que el virus epidémico se origine por mutación del virus enzoótico en los focos selváticos de EEV, pero hasta ahora no se ha podido comprobar. Se han introducido técnicas muy sensibles (cromatografía de absorción) para detectar cantidades minúsculas de viriones epidémicos entre las cepas aisladas en los focos enzoóticos. Para tal propósito, se están usando también cobayos centinela que son muy sensibles al virus epizoótico (Monath, 1979). De acuerdo con los hallazgos, parecería que no hay una relación entre los virus enzoóticos de los focos naturales de las Américas y los virus epizoóticos causantes de las epizootias/epidemias. En ese continente hay áreas con focos selváticos enzoóticos, donde nunca se observaron brotes de EEV en los equinos. Los dos ciclos serían independientes entre sí y el ciclo de los virus epizoóticos se mantendría por una transmisión de bajo nivel durante la estación seca entre equinos y vectores epizoóticos sobrevivientes, o entre el huésped animal y las especies de mosquitos (que se alimentan sobre él) y que son resistentes a la sequía. Sin embargo, no se puede descartar la posibilidad de otros mecanismos en el origen y mantenimiento del virus epidémico en los períodos interepizoóticos, y se espera que las investigaciones en marcha permitan aclarar este tópico tan debatido.

Las epizootias, en contraste con lo que sucede con la circulación de los virus selváticos (enzoóticos), se producen con más frecuencia en regiones áridas o semiáridas, o en aquellas con precipitaciones pluviales moderadas pero estacionales. Las epizootias/epidemias se inician siempre por un brote en los équidos y después de unas semanas comienzan las epidemias en humanos. La transmisión al hombre se da por medio de mosquitos, pero también se conocen casos de infección contraída por moscas picadoras, o en el laboratorio, por inhalación del virus.

Papel de los animales en la epidemiología. En el ciclo selvático causado por virus enzoóticos, los reservorios principales son los roedores y para algunas de las variantes, como el subtipo III–B, las aves. El virus circula entre estos animales y los mosquitos vectores (*Culex* spp.) y rara vez irrumpe fuera del foco natural. Los casos humanos con sintomatología clínica son esporádicos o en pequeños brotes y se producen al penetrar el hombre en los nichos naturales. El ciclo por virus epizoóticos se mantiene entre los équidos y varias especies de mosquitos equinófilos. El papel de los équidos como amplificadores del virus epizoótico es esencial. La infección de otros vertebrados, incluido el hombre, desempeña un papel secundario en el ciclo vital del virus.

Diagnóstico. En el hombre el diagnóstico específico se basa sobre el aislamiento del virus y sobre pruebas serológicas. El virus puede aislarse fácilmente de la sangre y del lavado o hisopado nasofaríngeo de pacientes humanos. En los primeros días de la enfermedad se puede realizar el aislamiento mediante la inoculación de cobayos, ratones recién destetados, huevos embrionados y cultivos celulares. Los virus aislados se pueden identificar por las diferentes pruebas serológicas. Las técnicas indicadas en Etiología se pueden usar para la identificación de los subtipos, lo cual es de importancia epidemiológica. Para el diagnóstico serológico se pueden usar las pruebas de fijación del complemento (FC), de hemaglutinación-inhibición, de neutralización y el ensayo de inmunosorción enzimática (ELISA) de captura de anticuerpos, con la diferencia establecida entre los títulos de la muestra obtenida en la fase aguda de la enfermedad y de la convalecencia. Los anticuerpos neutralizantes y de hemaglutinación-inhibición aparecen durante la primera semana de la enfermedad, y los fijadores de complemento, en la segunda semana.

El diagnóstico en équidos se basa sobre los mismos procedimientos, pero es necesario tener en cuenta que la viremia ya pudo haber desaparecido en los animales con síntomas declarados. La misma dificultad puede experimentarse para aislar el virus del cerebro de animales muertos después de una enfermedad más o menos prolongada. Por esta razón es aconsejable tomar muestras de sangre de animales asintomáticos en contacto con los enfermos, o de animales febriles sin síntomas de encefalitis.

Un buen indicio de que se trata de EEV es el carácter explosivo de la epidemia, con gran número de solípedos enfermos y muertos, como también casos febriles en el hombre (Sanmartín, 1972).

Control. En las zonas expuestas al riesgo de epizootias/epidemias, la medida más práctica y eficaz en el nivel nacional consiste en la vacunación sistemática de los équidos. Con esta medida se logra eliminar del ciclo epizoótico/epidémico la principal fuente del virus para los mosquitos, y se previenen las epizootias (con pérdidas económicas) y las subsiguientes epidemias (con alta morbilidad humana).

Se dispone de una vacuna viva atenuada (TC-83) que ha dado resultados muy satisfactorios en la inmunización de los equinos. La vacuna se prepara con una cepa epizoótica de EEV, aislada en 1943 del cerebro de un burro en Trinidad, y atenuada por procedimientos de laboratorio, sobre todo por pases en células de corazón fetal de cobayo, cuyo pase 83 se está utilizando en el producto. El objetivo original del perfeccionamiento de esta vacuna fue la inmunización humana, y se administró a más de 6.000 personas, de las cuales 90% desarrollaron anticuerpos en el término de dos semanas y los mantuvieron por un tiempo prolongado. En una alta proporción de individuos (alrededor de 25%) se observaron reacciones sistémicas severas con fiebre, mialgia y leucopenia. La vacuna viva provocó también aborto e hidropesía fetal en una mujer gestante, vacunada poco tiempo antes del embarazo (Casamassima *et al.*, 1987).

Hasta 1985 se habían vacunado más de 15 millones de équidos con la vacuna TC-83. En las vacunaciones realizadas en el curso de epizootias se ha observado que las muertes de equinos cesan en 8 a 10 días después de iniciada la vacunación. Como en los equinos la muerte rara vez ocurre antes del quinto o sexto día después de la infección, se estima que la vacuna confiere inmunidad en 3 a 4 días. En todos los casos en que la vacuna se aplicó correctamente, hubo una tasa de seroconversión

cercana a 100% y los anticuerpos persistieron durante dos años como mínimo. Las reacciones sistémicas fueron raras, con excepción de una fiebre pasajera.

Se han registrado algunos fracasos en las inmunizaciones, unos debidos a la exposición de la vacuna al calor del trópico y otros a la interferencia por anticuerpos preexistentes para EEO o EEE, originados por vacunaciones anteriores contra estas enfermedades o por infecciones naturales con estos virus. Los anticuerpos preexistentes de EEO y EEE interfieren en la multiplicación del virus contenido en la vacuna TC-83 y, por consiguiente, en la respuesta inmune. La vacuna TC-83 no debe usarse en áreas donde no se ha presentado la enfermedad. La viremia que produce la vacuna es de bajo nivel y generalmente insuficiente para infectar mosquitos; sin embargo, en Luisiana, Estados Unidos, se aisló un virus EEV con los caracteres biológicos de la cepa TC-83 en una de 928 colecciones de mosquitos *Psorophora confinnis* examinados. Esa colección de mosquitos se había capturado 12 días después de la vacunación de équidos en el área. Si bien el establecimiento de un ciclo caballo-mosquito-caballo es una posibilidad remota por la rareza de la infección de mosquitos con la cepa vacunal, se recomienda proceder con cautela, sobre todo porque aún no se ha descartado por completo que la TC-83 pueda revertir a un estado más virulento. Mediante pases del virus vacunal en cerebro de ratones lactantes se logró exaltar la virulencia de la cepa, y por tanto se admite la posibilidad de que tal fenómeno pudiera darse en la naturaleza si se originara un ciclo mosquito-roedor-mosquito, en condiciones ecológicas adecuadas. Se supone que la progresiva exaltación del virus en ese ciclo podría dar lugar a epizootias. Felizmente tal reversión no se pudo observar hasta ahora en condiciones naturales.

Debido a estas limitaciones de la vacuna atenuada y también por las fuertes reacciones sistémicas que produce en el hombre, se ha desarrollado una vacuna inactivada con la misma cepa TC-83 (Cole *et al.*, 1974). Una vacuna elaborada con la cepa atenuada en cultivo de células embrionarias de pollo, e inactivada por formol, dio resultado muy satisfactorio en pruebas de actividad en ratones; asimismo, una vacuna trivalente (EEE, EEO y EEV) se ha evaluado con resultados satisfactorios en equinos (Barber *et al.*, 1978). Esta vacuna inactivada tiene la ventaja de que no presenta ningún riesgo, y las vacunaciones anteriores con vacunas EEE o EEO no interfieren con la respuesta inmune, pero la duración de la inmunidad es más corta y se requieren revacunaciones anuales. Sin embargo, ante una epizootia/epidemia declarada habrá que valerse de la vacuna de virus vivo modificado, que ha resultado sumamente valiosa en tales circunstancias. Un ejemplo ilustrativo de su eficacia se observó en la vacunación masiva de equinos en Texas, que en 1971 detuvo el avance de la epizootia/epidemia a otras regiones de los Estados Unidos.

De especial interés para América Latina, por el alto riesgo que implica, es el uso de vacunas inactivadas elaboradas en embrión de pollo con cepas virulentas de EEV. Este tipo de vacunas es muy difícil de inactivar y con frecuencia contiene virus vivo residual, que no se descubre por los métodos comunes de laboratorio. El virus residual puede multiplicarse en el equino y originar brotes de EEV. Existe una marcada sospecha de que se han originado brotes de esta naturaleza por vacunas "inactivadas" y que el salto desde el Ecuador hasta América Central durante la gran epizootia/epidemia de 1969 pudo haber tenido ese origen. Algunos brotes que hubo en la Argentina en la década de 1950 se consideran también de origen vacunal (Sabattini *et al.*, 1985). Además, el manejo de cepas virulentas de EEV es un riesgo para el personal de los laboratorios industriales.

Una vacuna con la cepa atenuada TC-83, inactivada por formol, se ha evaluado en 28 voluntarios humanos. Solo ocasionalmente se observaron reacciones locales y sistémicas menores. La vacuna se administró en forma subcutánea en dos dosis, con un intervalo de 28 días, y una tercera dosis a los seis meses. En los voluntarios sin antecedentes de vacunaciones previas contra las encefalitis equinas, la vacuna indujo altos títulos neutralizantes, que persistieron por lo menos 14 meses (Edelman *et al.*, 1979).

Últimamente se aisló un anticuerpo monoclonal antipéptido que permite diferenciar cepas del virus EEV que se presentan naturalmente (menos el subtipo VI), de la cepa vacunal TC-83. Esta técnica permitirá, en caso de un brote, saber si es de origen vacunal (Roehrig *et al.*, 1991).

Además de la vacunación, otra medida de gran valor para el control de las epizootias/epidemias consiste en prohibir el traslado de équidos, para evitar que la infección se propague a otras áreas. En los casos de emergencia, se puede recurrir al control de los vectores por la aplicación aérea de volúmenes ultrarreducidos de insecticidas tales como malatión. La mejor oportunidad para aplicar insecticidas es durante el apogeo del surgimiento de los mosquitos adultos y antes de que estos tengan tiempo de alimentarse sobre los caballos, o antes de que el virus cumpla su período de incubación extrínseca en los vectores. La operación resulta costosa y la aplicación oportuna no es fácil de lograr. En las regiones donde hubo brotes de encefalitis equina venezolana, es muy importante establecer y mantener una vigilancia epidemiológica permanente. A tal efecto, los caballos son excelentes centinelas, que pueden dar la alarma para iniciar las actividades de prevención con la vacunación de los équidos y la reducción de la población de mosquitos. Otra medida del riesgo es el nivel de infección de los mosquitos vectores.

Para la prevención personal se puede recurrir a ropa protectora, repelentes y protección de las ventanas y puertas con mallas mosquiteras.

Bibliografía

Barber, T.L., T.E. Walton, K.J. Lewis. Efficacy of trivalent inactivated encephalomyelitis vaccine in horses. *Am J Vet Res* 39:621-625, 1978.

Bigler, W.J., A.K. Ventura, A.L. Lewis, F.M. Wellings, N.J. Ehrenkrantz. Venezuelan equine encephalomyelitis in Florida: endemic virus circulation in native rodent population of Everglades hammocks. *Am J Trop Med Hyg* 23:513-521, 1974.

Calisher, C.H., R.M. Kinney, O. de Souza Lopes, D.W. Trent, T.P. Monath, D.B. Francly. Identification of a new Venezuelan equine encephalitis virus from Brazil. *Am J Trop Med Hyg* 31:1260-1272, 1982.

Casamassima, A.C., W. Hess, A. Marty. TC-83 Venezuelan equine encephalitis vaccine exposure during pregnancy. *Teratology* 36:287-289, 1987.

Chamberlain, R.W. Arbovirus infections of North America. En: Sanders, M., M. Schaeffer, eds. *Viruses affecting man and animals*. St. Louis: Green; 1971.

Cole, F.E., Jr., S.W. May, G.A. Eddy. Inactivated Venezuelan equine encephalomyelitis vaccine prepared from attenuated (TC-83 strain) virus. *Appl Microbiol* 27:150-153, 1974.

Contigiani, M.S., M. de Basualdo, A. Camara *et al.* Presencia de anticuerpos contra el virus de la encefalitis equina venezolana subtipo VI en pacientes con enfermedad aguda febril. *Rev Argent Microbiol* 25:212-220, 1993.

De Diego, A.I., M.E. Grella, J.G. Barrera-Oro. Anticuerpos contra encefalomyelitis equina venezolana en infecciones accidentales humanas en la República Argentina. *Gac Vet* (Buenos Aires) 37:404-418, 1975.

Downs, W.G. Arboviruses. En: Evans, A.S., ed. *Viral infections of humans: epidemiology and control*. New York: Plenum; 1976.

Eddy, G.A., F.E. Cole, Jr., C.E. Pedersen, Jr., R.O. Spretzel. Vacunas atenuadas de arbovirus del grupo A: ventajas e inconvenientes de su uso en equinos. Presentado en: *Conferencia Internacional sobre Vacunas contra las Encefalitis Equinas, Maracay, Venezuela, 12 a 16 de agosto de 1974*. Buenos Aires: Organización Panamericana de la Salud, Centro Panamericano de Zoonosis; 1974.

Edelman, R., M.S. Ascher, C.N. Oster, H.H. Ramsburg, F.E. Cole, G.A. Eddy. Evaluation in humans of a new, inactivated vaccine for Venezuelan equine encephalitis virus (C-84). *J Infect Dis* 140:708-715, 1979.

Groot, H. The health and economic impact of Venezuelan equine encephalitis. En: Pan American Health Organization. *Venezuelan encephalitis. Proceedings of the Workshop-Symposium on Venezuelan Encephalitis Virus, Washington DC, 14-17 septiember 1971*. Washington, DC: PAHO; 1972. (Scientific Publication 243).

Jahrling, P.B., W.F. Scherer. Homogeneity of Venezuelan encephalitis virion populations of hamster-virulent and benign strains, including the attenuated TC83 vaccine. *Infect Immun* 7: 905-910, 1973.

Jahrling, P.B., G.A. Eddy. Comparisons among members of the Venezuelan encephalitis virus complex using hydroxylapatite column chromatography. *Am J Epidem* 106:408-417, 1977.

Johnson, K.M. Vacunas vivas para encefalitis equina venezolana (VEE). Presentado en: *Conferencia Internacional sobre Vacunas contra las Encefalitis Equinas, Maracay, Venezuela, agosto de 1974*. Buenos Aires: Organización Panamericana de la Salud, Centro Panamericano de Zoonosis; 1974.

Kahler, S. Should Mexico hold its horses? [News]. *J Am Vet Med Assoc* 203:1095-1097, 1993.

Kissling, R.E. Epidemic behavior of Venezuelan encephalitis infection. Diseased hosts: equines. En: Pan American Health Organization. *Venezuelan Encephalitis. Proceedings of the Workshop-Symposium on Venezuelan Encephalitis Virus, Washington, DC, 14-17 September 1971*. Washington, DC: PAHO; 1972. (Scientific Publication 243).

Lord, R.D., C.H. Calisher, W.D. Sudia, T.H. Work. Ecological investigations of vertebrate hosts of Venezuelan equine encephalomyelitis virus in South Florida. *Am J Trop Med Hyg* 22:116-123, 1973.

McKinney, R.W. Inactivated and live VEE vaccine: a review. En: Pan American Health Organization. *Venezuelan Encephalitis. Proceedings of the Workshop-Symposium on Venezuelan Encephalitis Virus, Washington, DC, 14-17 September 1971*. Washington, DC: PAHO; 1972. (Scientific Publication 243).

Monath, T.P. Arthropod-borne encephalitides in the Americas. *Bull World Health Organ* 57:513-533, 1979.

Monath, T.P., D.W. Trent. Togaviral diseases of domestic animals. En: Kurstak, E., C. Kurstak, eds. *Comparative diagnosis of viral diseases*. Vol 4. New York: Academic Press; 1981.

la Monte, S. de, F. Castro, N.J. Bonilla, A. Gaskin de Urdaneta, G.M. Hutchins. The systemic pathology of Venezuelan equine encephalitis virus infection in humans. *Am J Trop Med Hyg* 34:194-202, 1985.

Organización Panamericana de la Salud (OPS). *Vigilancia de las encefalitis en las Américas. Informe semestral, julio-diciembre de 1972*. Vol 1. Buenos Aires: Centro Panamericano de Zoonosis; 1973.

Organización Panamericana de la Salud (OPS). *Situación de las encefalitis equinas en las Américas, 1989-1993*. Washington, DC: OPS; 1993. (RIMS A 8/19).

Pedersen, C.E., Jr., D.M. Robinson, F.E. Cole, Jr. Isolation of the vaccine strain of Venezuelan equine encephalomyelitis virus from mosquitoes in Louisiana. *Am J Epidemiol* 95:490-496, 1972.

Rico-Hesse, R., J.T. Roehrig, R.W. Dickerman. Monoclonal antibodies define antigenic variation in the ID variety of the equine encephalitis virus. *Am J Trop Med Hyg* 38:187-194, 1988.

Roehrig, J.T., R.A. Bolin, A.R. Hunt, T.M. Woodward. Use of a new synthetic-peptide-derived monoclonal antibody to differentiate between vaccine and wild-type Venezuelan equine encephalomyelitis viruses. *J Clin Microbiol* 29:630-631, 1991.

Sabattini, M.S., T.P. Monath, C.J. Mitchell *et al.* Arbovirus investigations in Argentina, 1977-1980. I. Historical aspects and description of study sites. *Am J Trop Med Hyg* 34:937-944, 1985.

Sanmartin, C. Diseased hosts: Man. En: Pan American Health Organization. *Venezuelan Encephalitis. Proceedings of the Workshop-Symposium on Venezuelan Encephalitis Virus, Washington, DC, 14-17 September 1971*. Washington, DC: PAHO; 1972. (Scientific Publication 243).

Sanmartín, C., R.B. Mackenzie, H. Trapido *et al.* Encefalitis equina venezolana en Colombia. *Bol Oficina Sanit Panam* 74:108-137, 1973.

Scherer, W.F., J. Madalengoitia, W. Flores, M. Acosta. Ecologic studies of Venezuelan encephalitis virus in Peru during 1970-1971. *Am J Epidemiol* 101:347-355, 1975.

Scherer, W.F., K. Anderson. Antigenic and biologic characteristics of Venezuelan encephalitis virus strains including a possible new subtype isolated from the Amazon region of Peru in 1971. *Am J Epidemiol* 101:356-361, 1975.

Sirivanakarn, S, W.L. Jakob. Notes on the distribution of *Culex (Melanoconion)* mosquitoes in northeastern Argentina (Diptera: Culicidae). *Mosq Syst* 13:195-200, 1981.

Spretzel, R.O., R.W. McKinney. Venezuelan equine encephalomyelitis in Central America and Mexico. *Milit Med* 137:441-445, 1972.

Sudia, W.D., L. Fernández, V.F. Newhouse, R. Sanz, C.H. Calisher. Arbovirus vector ecology studies in Mexico during the 1972 Venezuelan equine encephalitis outbreak. *Am J Epidemiol* 101:51-58, 1975.

Sudia, W.D., V.F. Newhouse. Epidemic Venezuelan equine encephalitis in North America: a summary of virus-vector-host relationships. *Am J Epidemiol* 101:1-13, 1975.

Sudia, W.D., V.F. Newhouse, L.D. Beadle *et al.* Epidemic Venezuelan equine encephalitis in North America in 1971: vector studies. *Am J Epidemiol* 101:17-35, 1975.

Trapido, H. Geographic distribution and ecologic setting. En: Pan American Health Organization. *Venezuelan Encephalitis. Proceedings of the Workshop-Symposium on Venezuelan Encephalitis Virus, Washington, DC, 14-17 September 1971*. Washington, DC: PAHO; 1972. (Scientific Publication 243).

Walder, R., O.M. Suárez, C.H. Calisher. Arbovirus studies in the Guajira region of Venezuela: activities of eastern equine encephalitis and Venezuelan equine encephalitis viruses during an interepizootic period. *A J Trop Med Hyg* 33:699-707, 1984.

Walton, T.E. Venezuelan, eastern and western encephalomyelitis. En: Gibbs, E.P.J., ed.. *Virus Diseases of Food Animals*. Vol 2. New York: Academic Press; 1981.

Walton, T.E., K.M. Johnson. Epizootiology of Venezuelan equine encephalomyelitis in the Americas. *J Am Vet Med Assoc* 161:1509-1515, 1972.

Walton, T.E., O. Alvarez, R.M. Buckwalter, K.M. Johnson. Experimental infection of horses with enzootic and epizootic strains of Venezuelan equine encephalomyelitis virus. *J Infect Dis* 128:271-282, 1973.

Walton, T.E., F.R. Holbrook, R. Bolivar-Raya, J. Ferrer-Romero, M.D. Ortega. Venezuelan equine encephalomyelitis and African horse sickness. Current status and review. *Ann NY Acad Sci* 653:217-227, 1992.

Work, T.H. Venezuelan equine encephalomyelitis. En: Beeson, P.B., W. McDermott, J.B. Wyngaarden, eds. *Cecil Textbook of Medicine*. 15th ed. Philadelphia: Saunders; 1979.

Young, N. Origin of epidemics of Venezuelan equine encephalitis. *J Infect Dis* 125:565-567, 1972.

Young, N.A., K.M. Johnson. Antigenic variants of Venezuelan equine encephalitis virus: their geographic distribution and epidemiologic significance. *Am J Epidemiol* 89:286-307, 1969.

ENCEFALITIS JAPONESA

CIE-10 A83.0 Encefalitis japonesa

Sinonimia. Encefalitis japonesa tipo B.

Etiología. Virus de genoma ARN, perteneciente al género *Flavivirus* (antes grupo B de los arbovirus) de la familia Flaviviridae (anteriormente Togaviridae).¹ Forma parte del complejo de los virus de las encefalitis de San Luis, del Valle de Murray, de Rocío, y del Nilo occidental.

El virus es esférico, envuelto y tiene unos 40 nm de diámetro.

Distribución geográfica. La infección está ampliamente difundida en gran parte de Asia: China, Filipinas, India, Indonesia, Japón y Okinawa, su isla principal, Malasia, Myanmar, las provincias marítimas del Lejano Oriente ruso, las antiguas repúblicas socialistas soviéticas del sudeste asiático, la República de Corea, la República Democrática Popular Lao, Singapur, Sri Lanka, Tailandia, Taiwán y Viet Nam. También se la encuentra en partes de Australia, con casos descritos en las islas del estrecho de Torres y en la península de Cabo York, en el estado de Queensland (Hanna *et al.*, 1996; Van Den Hurk *et al.*, 2001).

Presentación en el hombre. En el hombre la encefalitis japonesa (EJ) es endémica en las áreas tropicales; los casos clínicos se presentan de modo esporádico durante todo el año y los brotes epidémicos en las estaciones de lluvia. En los países de clima templado, la enfermedad es epidémica y estacional; aparece en la última parte del verano y principios de otoño. En el Japón ocurría anualmente, con una incidencia que variaba desde pequeños brotes a más de 8.000 casos por año. Durante la grave epidemia de 1958, en la República de Corea hubo 5.700 casos clínicos con 1.322 defunciones; en el Japón 1.800 casos con 519 defunciones, y en Taiwán 142 con 50 defunciones. En el Japón, la incidencia de casos humanos ha decrecido y se presentan menos de 100 casos por año. En la República de Corea, a pesar de una cobertura del 80% de vacunación de niños escolares, se produjo una epidemia en 1982 en el suroeste del país, con 1.179 casos confirmados serológicamente. En China, se producen anualmente más de 10.000 casos con una letalidad del

¹ Todos los flavivirus que pertenecían antes al grupo B de los arbovirus fueron trasladados de la familia Togaviridae a la familia Flaviviridae.

10%, a pesar de la vacunación de 70 millones de niños todos los años, y en la India, unos 3.000 a 4.000 casos por año; en Tailandia hubo 2.143 casos en 1980, en Nepal 843 en 1982 y en Myanmar había menos de 100 por año (WHO, 1984). En la India, Nepal y Tailandia se presentaron epidemias muy grandes, mientras que hubo una gran reducción de casos en el Japón y Corea. En el período de septiembre a noviembre de 1985, se produjo un brote de 1.148 casos (396 muertes) en dos distritos del estado de Uttar Pradesh, India (WHO, 1986); en uno de los distritos (Gorakhpur) la epidemia se convirtió en endemia. De 1982 a 1988, la tendencia fue de incremento de la incidencia: en 1982 hubo en ese distrito 118 casos, con 23,7% de letalidad, mientras que en 1988 el número de enfermos fue de 772, con una letalidad de 32,2% (Kar *et al.*, 1992).

El grupo de edad más afectado, según datos provenientes de China (Huang, 1982), es el de 3 a 6 años. La tasa de morbilidad disminuye luego como consecuencia de la inmunidad adquirida por infecciones inaparentes y aparentes. La mayor parte de las infecciones humanas son clínicamente inaparentes. De acuerdo con estudios seroepidemiológicos, al parecer se presenta un caso clínico por cada 500 a 1.000 individuos infectados. En algunas epidemias, sin embargo, la proporción entre casos clínicos e inaparentes en adultos ha sido de 1:25.

Presentación en los animales. En los períodos inmediatamente anteriores a las epidemias, la infección en los cerdos alcanza tasas muy altas. La infección del cerdo —que es el animal doméstico más abundante en ciertas regiones de Asia, como el Japón y Taiwán— constituye una importante fuente de amplificación del virus, y un problema económico por la mortalidad neonatal que ocasiona. En el sur de Tailandia el 70% de los cerdos están infectados (Burke *et al.*, 1985). También se han encontrado altas tasas de anticuerpos en equinos, bovinos y varias especies de aves silvestres y domésticas. En China, en patos se ha encontrado algo más de 20% de reaccionantes. En el Japón se examinaron 1.339 sueros de bovinos de diferentes áreas del país; la prevalencia de reaccionantes fue de 59,7% y 56,8% en la parte central y sur, respectivamente, mientras en el norte fue solo de 2,1% (Sakai *et al.*, 1985).

La enfermedad en el hombre. La infección transcurre por lo general en forma subclínica. También hay indicadores de que en una proporción no establecida de casos la infección puede producir una enfermedad sistémica leve, sin sintomatología nerviosa. La forma clínica más conocida es la de encefalitis, con una letalidad que varía entre 20 y 50%. El período de incubación dura de 4 a 14 días, o más. La enfermedad suele instalarse en forma abrupta, con pirexia alta, cefalalgia intensa, vómito y manifestaciones cerebrales y meníngeas, tales como rigidez de la nuca, convulsiones (en niños), confusión, desorientación, delirio, paresia y parálisis. La convalecencia es prolongada y son frecuentes las secuelas psíquicas y motrices. En los casos letales la muerte sobreviene dentro de los primeros 19 días de la enfermedad. Se cree que la variabilidad del cuadro clínico puede deberse a las diferencias en la patogenicidad de las diferentes cepas del virus de EJ (Huang, 1982).

El tratamiento es sintomático. La administración de interferón alfa A recombinante ha dado buenos resultados (Chu y Joo, 1992).

La enfermedad en los animales. En varios países asiáticos, la infección produce pérdidas considerables por la alta tasa de abortos y mortalidad neonatal que causa en el ganado porcino. En el Japón, durante la epidemia de 1947–1949, en algunas

regiones se registró una tasa de 50 a 70% de abortos o de mortalidad neonatal en cerdos. Los fetos se encuentran muchas veces momificados y con hidrocefalia. Las camadas contienen generalmente un número variable de mortinatos, fetos momificados, lechones con sintomatología nerviosa y lechones normales. Los cerdos adultos se infectan sin manifestar síntomas clínicos, o padecen una enfermedad febril pasajera. El virus puede eliminarse por el semen, como se comprobó por inoculación experimental del virus en verracos. El virus se ha aislado también de testículos con orquitis.

La mayor parte de los verracos infectados vuelve a la normalidad, pero algunos con una infección severa pueden volverse infértiles en forma permanente (Chu y Joo, 1992). Es posible también que la infección se transmita por vía venérea. Dos hembras jóvenes, serológicamente negativas, que fueron inseminadas artificialmente con semen infectado presentaron fiebre leve, seroconversión a la prueba de hemaglutinación-inhibición y se volvieron estériles (Habu, 1991). En algunos lechones menores de tres meses se han observado signos de encefalitis.

En los equinos, la infección transcurre por lo común en forma inaparente, pero todos los años se presentan casos clínicos en mayor o menor número. Se ha estimado que en las áreas endémicas de Asia la morbilidad fue de 44,8 por 100.000 equinos de 1948 a 1967, y en el Japón, ascendió a 337,1 por 100.000 durante la gran epidemia de 1948. El estudio de algunos brotes ha permitido estimar que la letalidad puede alcanzar hasta 25%. Las manifestaciones clínicas consisten en pirexia, depresión, fotofobia, temores musculares, incoordinación y ataxia. En el Japón, la enfermedad en los equinos ha desaparecido prácticamente, debido a la reducción del número de caballos de campo y al uso de pesticidas para controlar la población de mosquitos (Sakai *et al.*, 1985). Sin embargo, los signos más prominentes son el aborto y la muerte neonatal.

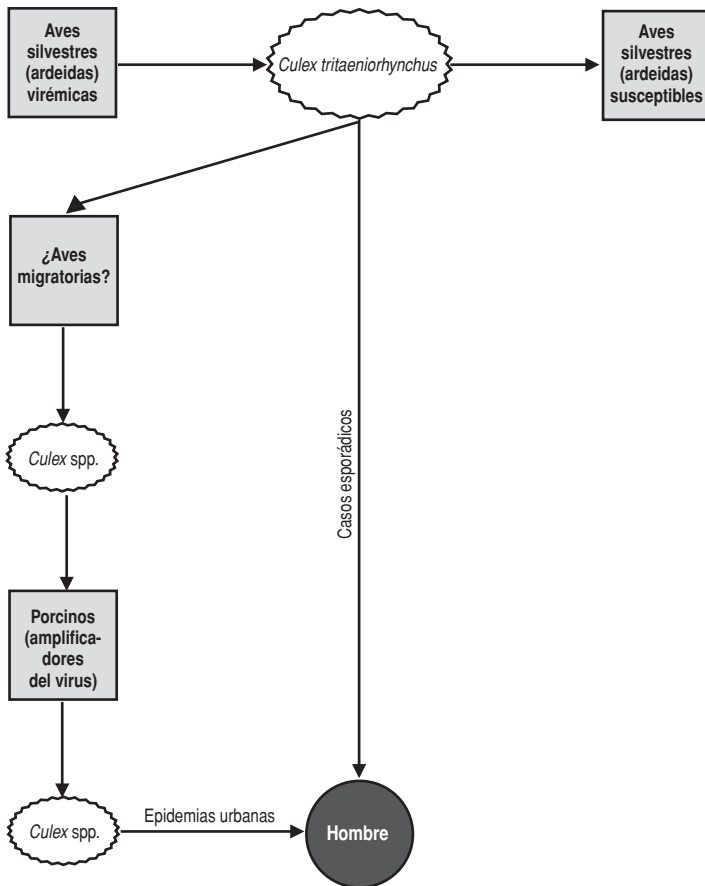
La morbilidad en bovinos, caprinos y ovinos es baja.

Fuente de infección y modo de transmisión (figura 16). *Culex tritaeniorhynchus* es el vector más importante en la transmisión del virus en China, Japón y otros países, tanto entre aves silvestres como entre cerdos y bovinos. El mismo vector transmite la infección al hombre. Este mosquito se reproduce en los campos de arroz y en receptáculos naturales de agua; tiene predilección por la sangre de animales domésticos, como también de aves y, en menor grado, del hombre; es de hábitos crepusculares y no penetra en las habitaciones. La menor morbilidad en niños hasta los 3 años de edad se debe a que permanecen generalmente en sus casas después de la puesta del sol (Huang, 1982). El virus se ha aislado con gran frecuencia de este mosquito. En algunas regiones de Asia, otros mosquitos culícidos desempeñan un papel importante como vectores. Otros vectores importantes son *Culex vishnui*, *Cx. gelidus* y *Cx. fuscocephala*. Si bien el virus se ha aislado de por lo menos cinco especies de *Aedes*, no hay mucha seguridad sobre su papel en la epidemiología (Rosen, 1986).

Se ha demostrado la presencia de anticuerpos contra el virus de la encefalitis japonesa en varias especies de aves silvestres y domésticas. Entre la fauna silvestre, las aves ardeidas parecen desempeñar un papel importante como huéspedes del virus, y se ha aislado el agente de *Nycticorax nycticorax* y de dos especies de *Egretta*.

Al ganado porcino se le asigna un papel de gran importancia como amplificador del virus, ya que se encuentra en gran número en los países afectados, es prolífico y

Figura 16. Encefalitis japonesa. Ciclo de transmisión.



de corta vida (a la vez que suministra continuamente generaciones susceptibles), atrae el vector, y tiene una viremia durante 2 a 4 días, que permite la infección de los mosquitos. Desde el punto de vista epidemiológico, los equinos y bovinos tienen escasa relevancia epidemiológica, debido a su viremia baja y a su vida relativamente larga. En la India, la población porcina es reducida y es difícil que pueda ejercer el papel de amplificador; sin embargo, es un tema de investigación futura para aclarar la epidemiología de la encefalitis japonesa en ese país.

Es probable que el nexo entre la infección de áreas rurales y urbanas se establezca por la migración de aves vírémicas.

De acuerdo con estudios epidemiológicos realizados en el Japón, se sugiere una relación directa entre la tasa de reactores serológicos en cerdos y la presentación de epidemias entre los pobladores. En 1963, en un área de estudio, solo se encontró 5% de cerdos con anticuerpos y tres casos humanos en 1,8 millón de pobladores. En

cambio, en 1964 todos los cerdos examinados resultaron seropositivos y hubo una de las más importantes epidemias de esa década. La tasa de infección de los mosquitos (*Cx. tritaeniorhynchus*) fue más alta en la cercanía de los lugares donde se crían cerdos. Por otra parte, hubo una correlación positiva entre la densidad del vector y las epidemias (Maeda *et al.*, 1978).

Entre la infección en cerdos (con un nivel epidemiológico significativo para infectar mosquitos) y la subsiguiente infección humana hay un intervalo de 18 días, que comprende cuatro días de viremia en los cerdos y 14 días de incubación del virus en los vectores.

La continua actividad de los vectores en los países tropicales explica la presencia de la EJ durante todo el año y su endemidad; al contrario, la actividad estacional de los vectores en las áreas templadas condiciona los brotes epidémicos. En los climas templados, aún no se conoce con exactitud el mecanismo de supervivencia del virus durante el invierno. También se comprobó que el virus se transmite sexualmente del macho a la hembra de *Cx. tritaeniorhynchus*. En una encuesta realizada de 1963 a 1965 entre quirópteros de las principales regiones del Japón, se demostró que las poblaciones de estos mamíferos están infectadas en forma persistente durante todo el año y que podrían constituir el mecanismo por el cual se mantiene el virus durante el invierno. En forma experimental se pudo infectar lagartos por *Culex pipiens pallens* y observar el comportamiento del virus durante una hibernación simulada. Al salir de la hibernación, los lagartos tuvieron viremia por algunas semanas. En lagartos (*Eumeces latiscutatus*) capturados en el campo, se comprobó una tasa de reaccionantes a la prueba de hemaglutinación-inhibición de 14,3%, pero no se pudo aislar el virus. Para confirmar el papel de los lagartos en el mantenimiento del virus durante el invierno en los climas templados, es necesario demostrar que ese mecanismo actúa en el ecosistema natural (Doi *et al.*, 1983).

En los países tropicales, el mecanismo de mantenimiento del agente consiste en la transmisión continua del virus entre mosquitos, cerdos y aves (Monath y Trent, 1981). En la década de los ochenta, varios investigadores comprobaron la transmisión vertical en los mosquitos vectores del virus de EJ (Rosen *et al.*, 1986).

Papel de los animales en la epidemiología. El hombre es un huésped accidental. Las aves de la familia Ardeidae y los mosquitos vectores constituyen el ciclo básico en la transmisión del virus. Los cerdos son importantes amplificadores del virus. La transmisión vertical en los mosquitos puede ser un mecanismo adicional de mantenimiento del virus en la naturaleza.

Diagnóstico. El agente etiológico puede aislarse del cerebro del hombre, de animales muertos y de fetos porcinos. Es más raro el aislamiento del virus de la sangre y del líquido cefalorraquídeo. El aislamiento del virus EJ puede obtenerse por inoculación intracerebral en ratones de 1 a 5 días; en cultivos celulares de riñón de cerdo o hámster, o en los de mosquitos; en todos ellos el virus causa un efecto citopático. La línea celular del mosquito *Aedes albopictus*, clon C6/36, es el que ha dado mejores resultados (Chu y Joo, 1992). En los pacientes humanos, el diagnóstico se basa sobre todo en la conversión serológica de muestras obtenidas en la fase aguda y en la convalecencia de la enfermedad, por medio de la prueba de hemaglutinación-inhibición (HI), neutralización (N), fijación del complemento (FC) y ELISA. Los anticuerpos HI aparecen tempranamente en la enfermedad, mientras que el aumento de los anticuerpos fijadores del complemento es tardío, y se produce a la

tercera o cuarta semana; algunos pacientes no reaccionan nunca a esta prueba. La detección de anticuerpos IgM específicos del virus EJ por la prueba HI permite obviar las reacciones cruzadas con los virus de San Luis, del Nilo occidental o del Valle de Murray (Gatus y Rose, 1983). También se ha comprobado que una prueba de aglutinación de partículas sirve para detectar IgM contra el virus EJ en sueros humanos (Yamamoto *et al.*, 2002). En la serología de los cerdos es necesario tomar en cuenta los anticuerpos originados por la vacunación. Se ha desarrollado una prueba de aglutinación de látex para detectar anticuerpos en suero del virus EJ en cerdos (Xinglin *et al.*, 2002).

Para pacientes humanos también se describió un radioinmunoensayo de fase sólida, del tipo de captación de anticuerpos (Burke y Nisalak, 1982).

Control. Las medidas de control se basan en la vacunación. Para proteger a las personas se usan varios tipos de vacunas. Entre ellas, una vacuna inactivada que se obtiene de cultivo celular (generalmente BHK) o de cerebro de ratón recién destetado. La vacuna es inactivada por formol y purificada (precipitación por sulfato de protamina y ultracentrifugación). Dos dosis de esta vacuna (elaborada en el Japón y evaluada en los Estados Unidos) originaron un título neutralizante de ≥ 8 en solo 77% de los voluntarios. Cuando se dio una tercera dosis 6 a 12 meses después, todos desarrollaron títulos de ≥ 16 (Poland *et al.*, 1990). También se han desarrollado vacunas de EJ inactivadas obtenidas de células VERO (Sugawa *et al.*, 2002; Monath, 2002). Se ha perfeccionado en China y Japón una vacuna de virus vivo modificado, con resultados satisfactorios. El uso de vacunas vivas obvia la necesidad de suministrar varias inoculaciones. En China, una cepa virulenta se atenuó por 11 pasajes en ratones adultos y luego por 100 en cultivo celular primario de riñón de hámster a 36–37 °C. Para la elaboración de la vacuna, se seleccionó un clon de la cepa que perdió su neurovirulencia en ratones y monos rhesus por pasaje intracerebral. Se vacunaron 47 niños de 5 a 6 años de edad, que se observaron durante dos semanas. Ninguno de los vacunados tuvo una temperatura mayor de 37,4 °C, u otra reacción sistémica. A una de las diluciones, el 100% de los niños (n= 12) hicieron seroconversión. Se concluyó que esa vacuna atenuada era inmunogénica e inocua para niños (Xing *et al.*, 1988). En la actualidad, se utiliza ampliamente en China una vacuna de virus vivo atenuado (Monath, 2002).

Tanto desde el punto de vista de la salud pública como económico, se asigna gran importancia a la vacunación de los cerdos que, por una parte, tiende a prevenir la viremia en estos animales y por consiguiente a eliminar su papel como amplificadores del virus y, por la otra, a prevenir los abortos y la mortandad neonatal. Se encuentran en uso una vacuna inactivada y vacunas de virus vivo modificado, con resultados satisfactorios. Sin embargo, es difícil mantener una alta cobertura de vacunación en los porcinos de una región, por la renovación rápida de la población (Umenai *et al.*, 1985).

La protección en los equinos se basa sobre las mismas medidas. La tendencia es abandonar la vacuna inactivada por una de virus vivo atenuado. Se recomienda que la vacuna se administre dos veces a hembras y machos jóvenes destinados a la reproducción, dos a tres semanas antes de la estación de los mosquitos (Chu y Joo, 1992).

La reducción de las tasas de morbilidad humana y animal en China y Japón se atribuye a las vacunaciones masivas del hombre y de los cerdos y, en parte, al uso local de insecticidas.

Bibliografia

- Andrewes, C.H., H.G. Pereira. *Viruses of Vertebrates*. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1972.
- Berge, T.O., ed. *International Catalogue of Arboviruses Including Certain Other Viruses of Vertebrates*. 2nd ed. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 1975. (DHEW Publ. CDC 75-8301).
- Buescher, E.L., W.F. Scherer. Ecologic studies of Japanese encephalitis virus in Japan. IX. Epidemiologic correlation and conclusions. *Am J Trop Med Hyg* 8:719-722, 1959.
- Burke, D.S., A. Nisalak. Detection of Japanese encephalitis virus immunoglobulin M antibodies in serum by antibody capture radioimmunoassay. *J Clin Microbiol* 15:353-361, 1982.
- Burke D.S., M. Tingpalapong, G.S. Ward, R. Andre, C.J. Burke. Intense transmission of Japanese encephalitis virus to pigs in a region free of epidemic encephalitis. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 16:199-206, 1985.
- Burke, D.S., A. Nisalak, M.K. Gentry. Detection of flavivirus antibodies in human serum by epitope-blocking immuno assay. *J Med Virol* 23:165-173, 1987.
- Clarke, D.H., J. Casals. Arboviruses: Group B. En: Horsfall, F.L., I. Tamm, eds. *Viral and Rickettsial Infections of Man*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott; 1965.
- Chu, R.M., H.S. Joo. Japanese B encephalitis. En: Lemam, D., B.E. Straw, W.L. Mengeling, S. D'Allaire, D.J. Taylor, eds. *Diseases of Swine*. 7th ed. Ames: Iowa State University Press; 1992.
- Doi, R., A. Oya, A. Shirasaka, S. Yabe, M. Sasa. Studies on Japanese encephalitis virus infection in reptiles. II. Role of lizards on hibernation of Japanese encephalitis virus. *Jap J Exp Med* 53:125-134, 1983.
- Downs, W.G. Arboviruses. En: Evans, A.S., ed. *Viral Infections of Humans: Epidemiology and Control*. New York: Plenum; 1976.
- Fujisaki, Y., T. Sugimori, T. Morimoto, Y. Miura, Y. Kawakami. Immunization of pigs with the attenuated S-strain of Japanese encephalitis virus. *Nat Inst Anim Hlth Q* (Tokyo) 15:55-60, 1975.
- Gatus, B.J., M.R. Rose. Japanese B encephalitis: Epidemiological, clinical and pathological aspects. *J Infect* 6:213-218, 1983.
- Goto, H., K. Shimzu, T. Shirahata. Studies on Japanese encephalitis of animals in Hokkaido. I. Epidemiological observation on horses. *Res Bull Obihiro Univ* 6:1-8, 1969.
- Habu, A. Studies on the disorders of spermatogenic function in boars infected with Japanese encephalitis virus and its prevention. *Bull Nipon Vet Animal Sci* 40:107-108, 1991.
- Hanna, J.N., S.A. Ritchie, D.A. Phillips, J. Shield, M.C. Bailey, J.S. Mackenzie *et al*. An outbreak of Japanese encephalitis in the Torres Strait, Australia, 1995. *Med J Aust* 165(5):256-260, 1996.
- Hsu, S.T., L.C. Chang, S.Y. Lin *et al*. The effect of vaccination with a live attenuated strain of Japanese encephalitis virus on still births in swine in Taiwan. *Bull World Health Organ* 46:465-471, 1972.
- Huang, C.H. Studies of Japanese encephalitis in China. *Adv Virus Res* 27:71-101, 1982.
- Inoue, Y.K. An attenuated Japanese encephalitis vaccine. *Progr Med Virol* 19:247-256, 1975.
- Kar, N.J., D. Bora, R.C. Sharma, J. Bhattacharjee, K.K. Datta, R.S. Sharma. Epidemiological profile of Japanese encephalitis in Gorakhpur district, Uttar Pradesh, 1982-1988. *J Commun Dis* 24:145-149, 1992.
- Kodama, K., N. Sasaki, Y.K. Inoue. Studies of live attenuated Japanese encephalitis vaccine in swine. *J Immunol* 100:194-200, 1968.
- Konishi, E., M. Yamaoka. Evaluation of enzyme-linked immunosorbent assay for quantitation of antibodies to Japanese encephalitis virus in swine sera. *J Virol Meth* 5:247-253, 1952.

Konno, J., K. Endo, H. Agatsuma, N. Ishida. Cyclic outbreaks of Japanese encephalitis among pigs and humans. *Am J Epidemiol* 84:292-300, 1966.

Maeda, O., T. Karaki, A. Kuroda, Y. Karoji, O. Sasaki, K. Takenokuma. Epidemiological studies of Japanese encephalitis in Kyoto city area, Japan. II. Annual patterns of virus dissemination on virus recoveries from unfed *Culex tritaeniorhynchus summorosus*. *Jpn J Med Sci Biol* 31:39-51, 1978.

McIntosh, B.M., J.H.S. Gear. Mosquito-borne arboviruses primarily in the Eastern hemisphere. En: Hubbert, W.T., W.F. McCulloch, P.R. Schnurrenberger, eds. *Diseases Transmitted from Animals to Man*. 6th ed. Springfield: Thomas; 1975.

Monath, T.P., D.W. Trent. Togaviral diseases of domestic animals. En: Kurstak, E., C. Kurstak, eds. *Comparative Diagnosis of Viral Diseases*. Vol 2. New York: Academic Press; 1981.

Monath, T.P. Japanese encephalitis vaccines: Current vaccines and future prospects. *Curr Top Microbiol Immunol* 267:105-138, 2002.

Ochi, Y. L'encéphalite japonaise des porcs. *Bull Off Int Epiz* 40: 504-517, 1953.

Poland, J.D., C.B. Cropp, R.B. Craven, T.P. Monath. Evaluation of the potency and safety of inactivated Japanese encephalitis vaccine in U.S inhabitants. *J Infect Dis* 161:878-882, 1990.

Rosen, L. The natural history of Japanese encephalitis virus. *Annu Rev Microbiol* 40:395-414, 1986.

Sakai, T., M. Horimoto, H. Goto. Status of Japanese encephalitis infection in cattle: Survey of antibodies in various geographical locations in Japan. *Nippon Juigaku Zasshi* 47:957-962, 1985.

Sugawara, K., K. Nishiyama, Y. Ishikawa, M. Abe, K. Sonoda, K. Komatsu *et al*. Development of vero cell-derived inactivated Japanese encephalitis vaccine. *Biologicals* 30(4):303-314, 2002.

Sulkin, S.E., R. Allen, T. Miura, K. Toyokawa. Studies on arthropod-borne virus infections in Chiroptera. VI. Isolation of Japanese B encephalitis virus from naturally infected bats. *Am J Trop Med Hyg* 19:77-87, 1970.

Umenai T., R. Krzysko, T.A. Bektimirov, F.A. Assaad. Japanese encephalitis: Current worldwide status. *Bull World Health Organ* 63:625-631, 1985.

Van Den Hurk, A.F., C.A. Johansen, P. Zborowski, D.A. Phillips, A.T. Pyke, J.S. Mackenzie *et al*. Flaviviruses isolated from mosquitoes collected during the first recorded outbreak of Japanese encephalitis virus on Cape York Peninsula, Australia. *Am J Trop Med Hyg* 64(3-4):125-130, 2001.

World Health Organization (WHO). *Report of a Working Group on the Prevention and Control of Japanese Encephalitis. Tokio, 19-21 December 1983*. Manila: Regional Office for the Western Pacific; 1984.

World Health Organization (WHO). Japanese encephalitis. *Wkly Epidem Rec* 61:82, 1986.

Xing, Y.Y., Z.G. Ming, G.Y. Peng, A. Jian, L.H. Min. Safety of a live-attenuated Japanese encephalitis virus vaccine (SA14.14-2) for children. *Am J Trop Med Hyg* 39:214-217, 1988.

Xinglin, J., C. Huanchun, H. Qigai, W. Xiang, W. Bin, Q. Dexin *et al*. The development and application of the latex agglutination test to detect serum antibodies against Japanese encephalitis virus. *Vet Res Commun* 26(6):495-503, 2002.

Yamamoto, A., M. Nakayama, Y. Kurosawa, K. Sugo, H. Karasawa, T. Ogawa *et al*. Development of a particle agglutination assay system for detecting Japanese encephalitis virus-specific human IgM, using hydroxyapatite-coated nylon beads. *J Virol Methods* 104(2):195-201, 2002.

ENCEFALITIS DE POWASSAN

CIE-10 A84.8 Otras encefalitis virales transmitidas por garrapatas

Etiología. Virus POW de genoma ARN, del género *Flavivirus* (antes grupo B de los arbovirus) de la familia Flaviviridae (anteriormente Togaviridae);¹ pertenece al complejo de los arbovirus transmitidos por garrapatas (complejo de la encefalitis primaveroestival rusa). El virus lleva el nombre de la localidad canadiense donde se aisló por primera vez.

Distribución geográfica. El virus se ha aislado en el Canadá (provincias de Ontario y Quebec) y en los Estados Unidos (estados de California, Colorado, Dakota del Sur y Nueva York, y la región de Nueva Inglaterra). También se han encontrado anticuerpos del virus Powassan en Sonora, México. A juzgar por la serología, el virus está presente a todo lo largo de América del Norte. Fuera de este continente, el virus se encuentra en la antigua Unión Soviética (Asia Central, sur del Lejano Oriente ruso) (Lvov, 1978).

Presentación en el hombre. A pesar de su amplia distribución en la naturaleza, los casos humanos son excepcionales. Entre 1958, cuando el virus se aisló por primera vez en Ontario, y 1998, en el Canadá y los Estados Unidos se notificaron 27 casos humanos de encefalitis de Powassan, tres de ellos mortales (Gholom *et al.*, 1999). Entre septiembre de 1999 y julio de 2001 se encontró que cuatro residentes de Maine y Vermont (Estados Unidos) estaban infectados con el virus POW (CDC, 2001). Este hecho podría explicarse por la rareza con que las garrapatas vectoras del virus se prenden al hombre. En el norte de Ontario, Canadá, se realizó un estudio de prevalencia por la prueba de seroneutralización y se encontró hasta 5% de personas reaccionantes. Menos de 1% de los pobladores de áreas enzoóticas tienen anticuerpos para el virus (Monath, 1979). En el sur del Lejano Oriente ruso se registraron 14 casos (Leonova *et al.*, 1991).

Presentación en los animales. El virus POW circula entre los animales silvestres y las garrapatas de varias áreas enzoóticas. En varias especies animales se han encontrado altas tasas de reactores a la prueba de neutralización. En 22 distritos de Ontario, Canadá, se examinaron 725 diferentes especies animales silvestres por la prueba de hemaglutinación-inhibición para los virus de San Luis y de Powassan. Se encontraron reaccionantes para ambos virus en 50% de los coyotes (*Canis latrans*), 47% de los mapaches listados (*Mephitis mephitis*), 26% de los zorros y 10% de los mapaches (*Procyon lotor*) (Arstob *et al.*, 1986). En Sonoma, California, Estados Unidos, se aisló el virus POW de un mapache manchado (*Spilogale putorius*). Según el autor, este es el primer aislamiento del virus al oeste de las Montañas Rocosas (Johnson, 1987).

Una niña de 13 meses se enfermó de encefalitis después de ser picada por una garrapata; en su casa se encontraron dos gatos y un perro serológicamente positivos. En Ontario, Canadá, se examinaron 170 gatos por la prueba de hemaglutinación-inhibición, sin que se detectaran positivos (Keane *et al.*, 1987). En una investigación

¹ Todos los flavivirus que pertenecían antes al grupo B de los arbovirus fueron trasladados de la familia Togaviridae a la familia Flaviviridae.

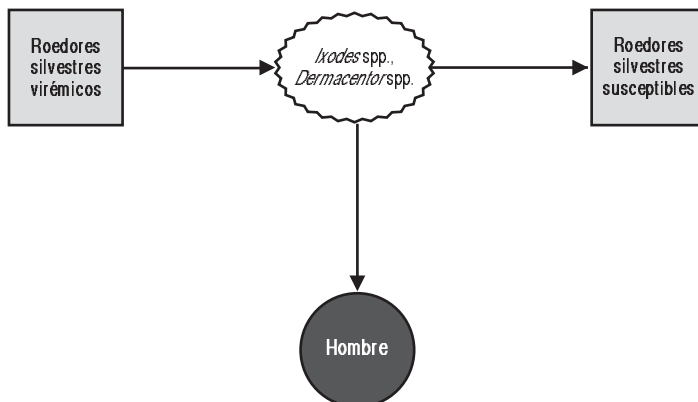
anterior realizada también en el Canadá, 1,1% de los perros resultaron reaccionantes (Artsob *et al.*, 1984). El virus se ha aislado de varias especies de *Rodentia*, sobre todo de ardillas, como también de mustélidos y de un zorro.

La enfermedad en el hombre. Los pocos casos observados se manifestaron por fiebre, cefalalgia, postración, meningismo, paresia espástica y pleocitosis. Sobre la base de los 14 casos analizados por Leonova *et al.* (1991) en el Lejano Oriente ruso, parece que la infección puede tomar el curso de meningoencefalitis, meningitis, un estado de fiebre indiferenciado y formas inaparentes. La encefalitis por el virus POW se manifiesta por síntomas característicos cerebello-vestibulares, que la diferencian de la encefalitis primaveraestival rusa.

La enfermedad en los animales. Probablemente la infección es subclínica. La inoculación parenteral del virus en marmotas (*Marmota monax*) y en zarigüeyas (*Didelphis marsupialis*) produce una viremia de alto título, sobre todo en el primer animal, durante 6 a 11 días postinoculación. Los zorros presentaron una viremia de 1 a 3 días. Los animales domésticos (lechones, ovinos y caprinos) no se enfermaron y la viremia en los cabritos fue de título bajo de un día de duración sin sintomatología clínica (Kokernot *et al.*, 1969). Se ha descrito un caso de encefalitis y muerte debido quizás al virus POW en un zorro gris (*Urocyon cinereoargenteus*).

Fuente de infección y modo de transmisión (figura 17). Los animales silvestres, marmotas, ardillas, ratones, lepóridos y mustélidos constituyen los reservorios naturales. Entre ellos la infección se transmite por medio de garrapatas de los géneros *Ixodes* y *Dermacentor*; en el Canadá, se ha señalado a las garrapatas *Ixodes cookei* e *I. marxi*, y en los Estados Unidos a *I. spinipalpis*, *I. cookei* y *Dermacentor andersoni*. En la antigua Unión Soviética, el virus se aisló de *Haemaphysalis longicornis*. En forma experimental se pudo demostrar que *D. andersoni* transmite el virus después de alimentarse sobre conejos virémicos. El hombre se infecta ocasionalmente por la picadura de ixódidos.

Figura 17. Encefalitis de Powassan. Ciclo de transmisión.



Diagnóstico. El virus se ha aislado del cerebro de pacientes fallecidos, mediante la inoculación intracerebral en ratones. El diagnóstico serológico puede efectuarse por las pruebas de fijación del complemento, hemaglutinación-inhibición y neutralización. Estas pruebas producirán una reacción cruzada con anticuerpos de otros favivirus, de modo que se requerirá una historia epidemiológica del paciente para distinguirlos. Las pruebas que detectan seroconversión pueden demorar el diagnóstico, pero se dispone de procedimientos rápidos y específicos, tales como la reacción en cadena de polimerasa y el ELISA para anticuerpos IgM (Ralph, 1999).

Control. Los pocos casos observados no justifican medidas de control. La profilaxis individual consiste en protegerse de las garrapatas.

Bibliografía

Andrewes, C.H., H.G. Pereira. *Viruses of Vertebrates*. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1972.

Arstob, H., L. Spence, L. Surgeoner *et al.* Isolation of Francisella tularensis and Powassan virus from ticks (Acari: Ixodidae) in Ontario, Canada. *J Med Entomol* 21:165-168, 1984.

Arstob, H., L. Spence, C. Th'ng *et al.* Arbovirus infections in several Ontario mammals, 1975-1980. *Can J Vet Res* 50:42-46, 1986.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Powassan virus-New York. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 24:379, 1975.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Outbreak of Powassan encephalitis—Maine and Vermont, 1999-2000. *MMWR Morb Mort Wkly Rep* 50(35):761-764, 2001.

Gholam, B.I.A., S. Puksa, J.P. Provias. Powassan encephalitis: A case report with neuropathology and literature review. *CMAJ* 171(11):1419-1422, 1999.

Johnson, H.N. Isolation of Powassan virus from a spotted skunk in California. *J Wildl Dis* 23:152-153, 1987.

Karabatsos, N., ed. *International Catalogue of Arboviruses Including Certain Other Viruses of Vertebrates*. 3rd ed. San Antonio: American Society of Tropical Medicine and Hygiene; 1985.

Keane, D.P., J. Parent, P.B. Little. California serogroup and Powassan virus infection of cats. *Can J Microbiol* 33:693-697, 1987.

Kokernot, R.H., B. Radivojevic, R.J. Anderson. Susceptibility of wild and domestic mammals to four arboviruses. *Am J Vet Res* 30:2197-2203, 1969.

Leonova, G.N., M.N. Sorokina, S.P. Krugliak. Kliniko-epidemiologicheskie osobennosti entsefalita Povassan na iuge Sovetskogo Dal'nego Vostoka. [The clinico-epidemiological characteristics of Powassan encephalitis in the southern Soviet Far East]. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol* 3:35-39, 1991.

Lvov, D.K. Epizootiology and ecology of viral zoonoses transmitted by ticks. En: WHO Collaborating Centre for Collection and Evaluation of Data on Comparative Virology. *Proceedings, Third Munich Symposium on Microbiology*. Munich: WHO Collaborating Centre for Collection and Evaluation of Data on Comparative Virology; 1978.

Monath, T.P. Arthropod-borne encephalitis in the Americas. *Bull World Health Organ* 57:513-533, 1979.

Odend'hal, S. *The Geographical Distribution of Animal Viral Diseases*. New York: Academic Press; 1983.

Ralph, E.D. Powassan encephalitis [editorial]. *CMAJ* 161(11):1416; 1999.

Whitney, E. Serologic evidence of group A and B arthropod-borne virus activity in New York State. *Am J Trop Med Hyg* 12:417-424, 1963.

ENCEFALITIS PRIMAVEROESTIVAL RUSA Y CENTROEUROPEA

CIE-10 A84.0 Encefalitis del Lejano Oriente transmitida por garrapatas; A84.1 Encefalitis centroeuropea transmitida por garrapatas

Sinonimia. Encefalitis transmitida por garrapatas, encefalitis por virus del grupo B transmitida por garrapatas, encefalitis primaveroestival del Lejano Oriente, meningoencefalitis bifásica, fiebre de leche bifásica, TBE (Tick-borne encefalitis).

Etiología. Virus TBE de genoma ARN, perteneciente al género *Flavivirus* (grupo B de arbovirus de Casals) de la familia Flaviviridae (anteriormente Togaviridae).¹ El virus forma parte de un complejo que integran el virus de Powassan, el de la encefalomiелitis ovina, el de la enfermedad de la selva de Kyasanur, el de la fiebre hemorrágica de Omsk y el virus Langat. Se distinguen tres variantes antigénicas: la europea, la del Lejano Oriente y la siberiana.

Distribución geográfica. El virus se ha aislado en Alemania, Austria, Bulgaria, la antigua Checoslovaquia, Dinamarca, Finlandia, Hungría, Noruega, la parte oriental de Polonia, Suecia, Suiza, las regiones asiática y europea de la antigua Unión Soviética, la antigua Yugoslavia y posiblemente Grecia. En los países europeos está presente la variante europea del virus, en Asia, la variante del Lejano Oriente, y en la antigua Unión Soviética occidental se han aislado ambas variantes. En Yunan, China, se aislaron de *Ixodes ovatus* dos cepas de un virus relacionado con el de virus TBE oriental (Hou *et al.*, 1991).

Presentación en el hombre. La enfermedad originada por la picadura de garrapatas es esporádica y afecta sobre todo a adultos, mientras que la originada por la ingestión de leche de cabra contaminada por la variante europea del virus se manifiesta en brotes de tipo familiar, y afecta tanto a niños como a adultos. En 1951, en Checoslovaquia hubo una epidemia con 660 casos. Cada año hay de varios cientos a 2.000 casos, con una tasa de morbilidad de hasta 20 por 100.000 habitantes (Monath, 1982). Según Varma (1989) aproximadamente el 80% de los pacientes que contrajeron la variante siberiana del virus vivían a una distancia de 3 a 8 km de la selva taiga de Siberia, donde se internaban durante los fines de semanas y días feriados con fines de distracción y descanso; en este medio, algunos de ellos eran picados por *Ixodes persulcatus*, principal vector de la variante siberiana del virus.

En las áreas endémicas son frecuentes en el hombre las infecciones clínicamente inaparentes, según se ha demostrado en las encuestas seroepidemiológicas. La enfermedad se presenta en verano, cuando hay abundancia de garrapatas.

Presentación en los animales. El virus se ha aislado de pequeños mamíferos, sobre todo de roedores, y de caprinos y bovinos. En seis localidades de la parte oeste de Eslovaquia, se estudiaron 2.922 pequeños mamíferos terrestres de 12 especies. El 14,6% de estos animales tenían anticuerpos para el virus de la encefalitis centroeuropea. Con pocas excepciones, los animales positivos fueron *Clethrionomys gla-*

¹Todos los flavivirus que pertenecían antes al grupo B de los arbovirus fueron trasladados de la familia Togaviridae a la familia Flaviviridae.

reolus y la garrapata predominante en la región *I. ricinus* (Kozuch *et al.*, 1990). En 5 de 15 sueros de ciervos de los bosques de Berlín se detectaron anticuerpos para el virus TBE; el virus también se aisló de *I. ricinus* (Kahl y Radda, 1988). En dos estudios realizados en Grecia, se encontraron anticuerpos para el virus TBE en 0,97% de 206 perros y en 8,6% de 429 perros (Chambouris *et al.*, 1989).

La enfermedad en el hombre. La enfermedad producida por las variantes del Lejano Oriente y siberiana suele ser más severa que la causada por la variante europea. En el Lejano Oriente ruso se presenta en forma brusca, con cefalalgia intensa, pirexia de rápido aumento, vómito, hiperestesia y fotofobia. La sintomatología de encefalomiелitis es frecuente en esa región, con manifestaciones de parálisis flácida transitoria o permanente, nistagmo, perturbaciones visuales, sordera, vértigo, somnolencia, convulsiones epileptiformes, delirio y coma. La convalecencia es larga, las secuelas son frecuentes y consisten sobre todo en parálisis de las extremidades superiores y de los músculos de la espalda. A veces, los síndromes de trastornos motrices y de parálisis pueden aparecer meses o incluso años después de la fase aguda de la enfermedad. Hay ciertas indicaciones, pero no pruebas, de que estos síndromes tardíos pueden deberse a la persistencia del virus en el sistema nervioso (Asher, 1979). La letalidad es aproximadamente de 20%.

En Europa y parte de Siberia, la enfermedad es más benigna y en general de curso bifásico. La primera fase corresponde al período virémico y se caracteriza por una enfermedad febril leve, similar a la de la influenza, que dura una semana. El paciente mejora, pero después de 7 a 10 días recae con fiebre, cefalalgia, rigidez de la nuca y vómitos. La enfermedad toma a menudo el curso de una meningitis aséptica o de una leve meningoencefalitis. Los casos graves con parálisis o muerte son más raros que en las variantes del Lejano Oriente y siberiana del virus. La convalecencia es prolongada y la letalidad es de 1 a 2%.

Se ha estimado que la infección por la variante europea ocasiona solo un 2% de enfermedad clínica aparente y que 0,2% de las infecciones desarrollan una segunda fase severa (Kunz, citado en McNeil *et al.*, 1985).

La infección transmitida por las garrapatas tiene un período de incubación de 8 a 20 días, mientras que la originada por ingestión de leche contaminada dura apenas de 4 a 7 días.

La enfermedad en los animales. La infección suele ser asintomática en animales selváticos y solo ocasionalmente causa enfermedad en perros, corderos y cabritos. La inoculación experimental del virus en ovejas adultas resulta en una viremia que puede perdurar hasta cinco días, con eliminación del virus desde el segundo hasta el séptimo día. En corderos causa viremia, encefalitis y muerte en 5 a 6 días (Gresíková y Beran, 1981). En la enfermedad natural de ovinos y caprinos, la sintomatología es de meningoencefalitis. Los animales infectados por la variante occidental caminan en círculo, tienen paresia espástica de las extremidades posteriores (que no es de origen cerebelar) y trismo, y rechinan los dientes (afección del 5° par craneano); alrededor del 12% mueren. La variante siberiana ocasiona una meningoencefalitis explosiva, con una severa tetraparesia espástica, rigidez, trismo, rechinar de los dientes y opistótonos; la mortalidad es del 100% (Poppensiek, 1986).

Fuente de infección y modo de transmisión (figura 18). La infección es de carácter nidal y se presenta en los bosques o en las pasturas dentro de las florestas.

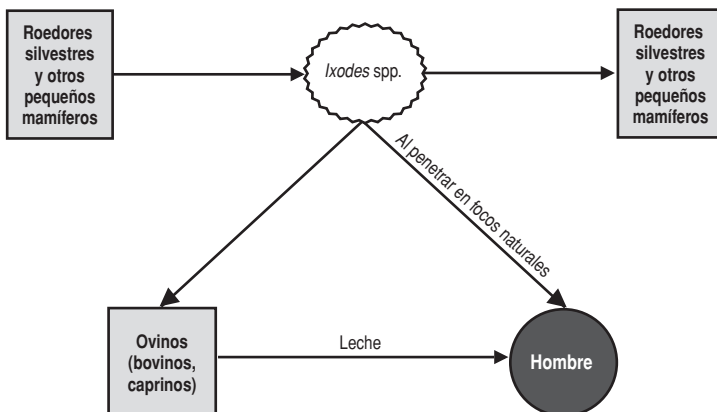
El virus circula entre pequeños mamíferos, sobre todo roedores, y garrapatas. El vector principal de la variante del Lejano Oriente es *Ixodes persulcatus* y la de la variante europea, *I. ricinus*; sin embargo, pueden intervenir como vectores otras especies de garrapatas, tales como *Haemaphysalis concinna*, *H. japonica douglasi* y varias especies de *Dermacentor*. Se ha comprobado que los dos vectores principales (*I. persulcatus* e *I. ricinus*) pueden transmitir el virus en forma transestadial y transovárica. Esta última se da de modo irregular, en alrededor de 6% de los vectores infectados.

I. persulcatus tarda de 2 a 4 años en completar su ciclo vital. Los estadios inmaduros se alimentan sobre pequeños mamíferos y aves silvestres, mientras que la garrapata adulta lo hace sobre mamíferos grandes, tanto silvestres como domésticos. El área geográfica de dispersión de *I. ricinus* es desde los Urales hasta el Atlántico (Varma, 1989). Los pequeños mamíferos sirven de amplificadores del virus durante la primavera y el verano. Por lo menos se han hallado 10 especies de roedores silvestres con altos títulos de viremia, que persisten durante mucho tiempo (Gresikova y Beran, 1981). Las larvas transmiten la infección a las ninfas, y estas, a las garrapatas adultas.

Se ha demostrado experimentalmente que en varias especies de pequeños mamíferos y aves silvestres, inoculados por vía periférica o por picadura de garrapatas, se produce una viremia prolongada, y la infección resulta clínicamente inaparente la mayor parte de las veces. En algunos animales, como en los erizos, lirones y murciélagos, el virus persiste en la sangre por mucho tiempo durante la hibernación.

El hombre y los animales domésticos, tales como caprinos y bovinos, contraen la infección por picadura de garrapatas, al penetrar en los focos naturales del virus. El hombre puede contraer también la infección al ingerir leche o queso de cabra y oveja contaminadas por el virus. Los caprinos y ovinos se infectan por medio de las garrapatas, cuando pastorean en áreas enzoóticas, y eliminan el virus por la leche. De modo experimental se pudo demostrar en bovinos y ovinos que la picadura de garrapatas infectadas produce viremia y excreción del virus en la leche, pero no se conocen

Figura 18. Encefalitis primaveroestival rusa y centroeuropea. Ciclo de transmisión.



casos humanos por ingestión de leche de vaca. Las aves pueden servir de vehículo para trasladar a las garrapatas a nuevas localidades.

La enfermedad del hombre es estacional y se relaciona con la época de actividad de las garrapatas, que en el Lejano Oriente ruso es en primavera y principios del verano, y en Europa se extiende hasta el otoño.

Papel de los animales en la epidemiología. Las garrapatas, además de vectores, son reservorios del virus por su transmisión transtadial y transovárica, pero aún no se conoce si esta capacidad se agota después de un tiempo y entonces se hace necesaria la participación de los vertebrados (Gresikova y Beran, 1981). Los roedores silvestres sirven de amplificadores del virus; asimismo, el virus puede hibernar en roedores silvestres. Los caprinos y ovinos infectados que eliminan el virus por la leche sirven de fuente de infección para el hombre.

El hombre es un huésped accidental que se infecta por medio de las garrapatas o por ingestión de leche y quesillos. En la antigua Unión Soviética, la incidencia de la enfermedad aumentó con el desarrollo de las áreas forestales de Siberia y del Lejano Oriente, al penetrar el hombre en los focos naturales.

Diagnóstico. Se puede aislar el virus de la sangre de los pacientes, durante la primera fase de la enfermedad, mediante la inoculación intracerebral en ratones lactantes y hámsters, o la siembra en cultivos celulares. El diagnóstico serológico consiste en comprobar la seroconversión (por lo menos un aumento cuádruple del título) por medio de las pruebas de fijación del complemento, hemaglutinación-inhibición, neutralización y el ensayo de inmunosorción enzimática (ELISA) (Rogendorf *et al.*, 1981; Hofmann *et al.*, 1983).

Control. En Europa oriental y en la antigua Unión Soviética se usa una vacuna inactivada para proteger a grupos de alto riesgo (obreros forestales, personal militar y agricultores). En Austria y otros países europeos se han aplicado aproximadamente 20 millones de dosis de una vacuna inactivada, producida en cultivo primario de células de embrión de pollo. Esta vacuna produce una seroconversión de 99% de los vacunados. En Austria, la enfermedad prácticamente ha desaparecido, aunque se registraron cientos de casos antes de emprender la vacunación masiva (Kunz, citado en Brandt, 1990; Kunz *et al.*, 1980). Una vacuna altamente purificada e inactivada, obtenida de una partícula del virus, confirió protección en ratones y produjo anticuerpos neutralizantes contra las formas oriental y occidental del virus. Una vacuna viva atenuada para animales está en una fase experimental.

Para evitar brotes epidémicos, es importante que la leche sea pasteurizada o hervida. Como medidas de protección individual se recomienda el uso de ropa protectora y repelentes en las áreas endémicas.

Bibliografía

Andrewes, C.H., H.G. Pereira. *Viruses of Vertebrates*. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1972.

Asher, D.M. Persistent tick-borne encephalitis infection in man and monkeys: relation to chronic neurologic disease. En: Kurstak, E., ed. *Arctic and Tropical Arboviruses*. New York: Academic Press; 1979.

Brandt, W.E. From the World Health Organization. Development of dengue and Japanese encephalitis vaccines. *J Infect Dis* 162:577-583, 1990.

Clarke, D.H., J. Casals. Arboviruses: Group B. En: Horsfall, F.L., I. Tamm, eds. *Viral and Rickettsial Infections of Man*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott; 1965.

Chambouris, R., W. Sixl, D. Stunzner, M. Kock. Antikörper bei Hunden gegen das Virus der Zeckenencephalitis in Griechenland. *Geogr Med Suppl* 3:11-14, 1989.

Poppensiek, G.C. *Foreign Animal Diseases*. Ithaca, New York: Cornell University; 1986.

Fox, J.P. Russian spring-summer encephalitis and looping-ill. En: Beeson, P.B., W. McDermott, J.B. Wyngaarden, eds. *Cecil Textbook of Medicine*. 12th ed. Philadelphia: Saunders; 1967.

Goldblum, N. Group B arthropod-borne viral diseases. En: van der Hoeden, J., ed. *Zoonoses*. Amsterdam: Elsevier; 1964.

Gresikova, M., G.W. Beran. Tick-borne encephalitis (TBE). En: Beran, G.W. (Section Ed.). *CRC Handbook Series in Zoonoses*. Section B, Vol 1. Boca Raton: CRC Press; 1981.

Hofmann, H., F.X. Heinz, H. Dippe. ELISA for IgM and IgG antibodies against tick-borne encephalitis virus: quantification and standardization of results. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg [A]* 255:448-455, 1983.

Hou, Z.L., D.I. Zi, W.L. Huang *et al.* [Dos cepas de virus emparentados con el virus de la encefalitis primavera-estival rusa se ha aislado de *Ixodes ovatus* en Yunan]. *Chinese J Virol* 7:75-77, 1991.

Kahl, O., A.C. Radda. Occurrence of tick-borne encephalitis (TBE) virus in Berlin (West). *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg [A]* 268:482-486, 1988.

Karabatsos, N., ed. *Catalogue of Arboviruses Including Certain Other Viruses of Vertebrates*. 3rd ed. San Antonio: American Society for Tropical Medicine and Hygiene; 1985.

Klockmann, U., K. Krivanec, J.R. Stephenson, J. Hilfenhaus. Protection against European isolates of tick-borne encephalitis vaccine after vaccination with a new tick-borne encephalitis vaccine. *Vaccine* 9:210-212, 1991.

Kozuch, O., M. Labuda, J. Lysy, P. Weismann, E. Krippel. Longitudinal study of natural foci of Centre European encephalitis virus in West Slovakia. *Acta Virol* 34:537-544, 1990.

Kunz, Ch., F.X. Heinz, H. Hofmann. Immunogenicity and reactogenicity of a highly purified vaccine against tick-borne encephalitis. *J Med Virol* 6:103-109, 1980.

McNeil, J.G., W. M. Lednar, S.K. Stansfield, R.E. Prier, R.N. Miller. Central European tick-borne encephalitis: assessment of risk for persons in the armed services and vacationers. *J Infect Dis* 152:650-651, 1985.

Monath, T.P. Arthropod-borne viral encephalitides. En: Wyngaarden, J.B., L.H. Smith, Jr., eds. *Cecil Textbook of Medicine*. Vol 2. 16th ed. Philadelphia: Saunders; 1982.

Rhodes, A.J., C.E. van Rooyen. *Textbook of Virology for Students and Practitioners of Medicine*. 4th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1962.

Rogendorf, M., F. Heinz, F. Deinhardt, C. Kunz. Serological diagnosis of acute tick-borne encephalitis by demonstration of antibodies of the IgM class. *J Med Virol* 7:41-50, 1981.

Varma, M.G.R. Tick-borne diseases. En: World Health Organization, Vector Biology and Control Division. *Geographical Distribution of Arthropod-Borne Diseases and Their Principal Vectors*. Geneva: WHO; 1989. (WHO/VBC/89.967).

ENCEFALITIS DE ROCÍO

CIE-10 A83.6 Enfermedad por virus Rocío

Etiología. Virus de genoma ARN, perteneciente al género *Flavivirus* (grupo B de los arbovirus) de la familia Flaviviridae (anteriormente Togaviridae).¹

Distribución geográfica y presentación. La encefalitis de Rocío es una zoonosis emergente, que se presentó por primera vez en marzo de 1975 en el litoral sur del estado de São Paulo, Brasil. Entre marzo de 1975 y julio de 1978 hubo 821 casos humanos, con 10% de letalidad; desde entonces no se presentaron más casos. La epidemia se propagó a 20 municipios de Vale do Ribeira y Baixada Santista. La región es baja, muy húmeda y caliente, cubierta de florestas residuales, propicia para la acumulación de aguas estancadas y cría de mosquitos (Iversson, 1980).

De 153 aves silvestres examinadas por la prueba de inhibición de la hemaglutinación, 34 (22,2%) tenían anticuerpos para el virus Rocío, y de 1.007 ejemplares investigados se logró aislar el agente de la sangre de un pájaro "tico-tico" (*Zonotrichia capensis*). También se encontraron tasas altas de reaccionantes en roedores y marsupiales (de Souza Lopes, 1978a).

La enfermedad en el hombre. El período de incubación dura un término medio de 12 días. Las manifestaciones clínicas son variables. La enfermedad se instala bruscamente con fiebre y cefalalgia; algo más de 50% de los pacientes experimentan vómitos y 20%, dolores abdominales. Las manifestaciones neurológicas consisten en rigidez de la nuca, confusión mental y perturbaciones motoras y de equilibrio. Cerca de 20% de los sobrevivientes presentan una merma significativa de las funciones cerebrales. Las lesiones histológicas del cerebro son las comunes a otras encefalitis agudas víricas, con la peculiaridad de que la estructura más afectada es el tálamo, el núcleo dentado y los núcleos hipotalámicos (Rosemberg, 1977).

Fuente de infección y modo de transmisión. En la investigación epidemiológica del brote se encontró que en 75% de los casos la enfermedad afectó a una sola persona del núcleo familiar, lo que permite suponer que la transmisión interhumana no fue importante. Tampoco se presentaron casos entre el personal hospitalario que cuidaba a los enfermos. Estos hechos y la relación antigénica del virus Rocío con otros flavivirus transmitidos por mosquitos, hicieron sospechar que la infección era transmitida por un artrópodo (de Souza Lopes *et al.*, 1978b). Además, conviene señalar que la epidemia se produjo en un área eminentemente agrícola y que los casos más afectados fueron del sexo masculino y asociados con el ambiente silvestre, sobre todo agricultores y pescadores (Iversson, 1980). La relación hombre-mujer fue de 2:1 y la mayor incidencia fue entre las personas de 15 a 30 años de edad (de Souza Lopes, 1986).

En investigaciones entomológicas realizadas en la floresta residual del área donde se presentó la epidemia, se demostró que *Aedes scapularis* y *Ae. serratus* eran los mosquitos más frecuentes atraídos por cebos humanos. Ambas especies son de actividad diurna y de moderada actividad nocturna. *Ae. scapularis* es activo tanto dentro como fuera de la floresta y tiene mayor oportunidad de entrar en contacto con la

¹ Todos los flavivirus que pertenecían antes al grupo B de los arbovirus fueron trasladados de la familia Togaviridae a la familia Flaviviridae.

población humana (Forattini *et al.*, 1981). En un intento de aislar el virus de mosquitos, se examinaron 2.230 colecciones que comprendían 38.896 especímenes de mosquitos de varias especies (incluidos *Ae. scapularis* y *Ae. serratus*); solo se aisló el virus de una colección de los 47 ejemplares de la especie *Psorophora ferox* (de Souza Lopes *et al.*, 1981). Este es el único aislamiento de mosquitos hecho en la naturaleza. Sin embargo, se duda de que este mosquito sea un vector competente del virus. En forma experimental, se pudieron infectar pocas hembras de *P. ferox* por vía oral. En consideración a que la especie más abundante en el área epidémica era *Ae. scapularis*, se investigó experimentalmente la competencia de este mosquito como vector; se halló que es susceptible a la infección por vía oral y altamente capaz de transmitir el virus por picadura a pollitos de dos días (Mitchell y Forattini, 1984). Si bien existe una marcada presunción de que *Ae. scapularis* es el vector principal, faltaría demostrar su infección en el estado natural. Experimentalmente se demostró que podía haber replicación del virus Rocío en varias especies de mosquitos criados en el laboratorio y que los mosquitos infectados podían transmitir la infección a aves, ocasionándoles una viremia de título alto (Mitchell *et al.*, 1981).

La tasa alta de aves silvestres con anticuerpos para el virus Rocío las hace sospechosas de actuar como reservorio natural de la infección. En cambio, los mamíferos se han descartado por su escaso número en la región.

En resumen, se puede decir que la historia natural de la enfermedad es aún poco conocida, si bien hay pocas dudas de que la infección sea transmitida al hombre por picadura de mosquitos. Asimismo, se ignora cómo emergió esta epidemia y por qué desapareció. La incidencia más alta de la enfermedad se registró en abril de 1975 (con alrededor de 55 casos por 100.000 habitantes) y en 1976 (con 90 por 100.000), aproximadamente en la misma época del año, mientras que en 1977 y 1978 se registraron pocos casos (Iversson, 1980). En investigaciones seroepidemiológicas realizadas en la población del área se comprobó que la tasa de infecciones inaparentes era baja, y puede presumirse que la desaparición de la epidemia no se debió a falta de población humana susceptible, sino quizás a factores de la dinámica poblacional de los vectores o de los reservorios (Iversson *et al.*, 1982). En cuanto al origen de la epidemia, se sugirió la posibilidad de que el virus circulara en un ciclo selvático entre vectores no antropofílicos y sus huéspedes primarios, y de que pudiera haber irrumpido en la población humana cuando los vectores antropofílicos adquirieron la infección (Iversson, 1980).

Diagnóstico. El virus se aisló del cerebro de pacientes que murieron hasta seis días después del inicio de la enfermedad, por inoculación intracerebral del material en ratones de dos días. Los aislamientos se lograron solo de la base del cerebro, pero no de la corteza cerebral o de otros órganos. De ningún enfermo se pudo aislar el virus de la sangre (de Souza Lopes, 1986). El diagnóstico serológico se realiza por las pruebas de inhibición de la hemaglutinación, fijación del complemento y neutralización, con muestras pares de suero para evaluar la seroconversión. También puede obtenerse un diagnóstico mediante técnicas de neutralización de la reducción de placa y de ensayo de inmunosorción enzimática con captura del anticuerpo IgM [MAC-ELISA] (Romano-Lieber e Iversson, 2000).

Control. No se dispone de vacunas. Para la prevención en caso de epidemia deben seguirse los mismos lineamientos que con otros arbovirus.

Bibliografía

- Forattini, O.P., A. de Castro Gomes, J.L. Santos, E.A.B. Galati, E.X. Rabello, D. Natal. Observações sobre atividade de mosquitos Culicidae em mata residual no Vale do Ribeira, S. Paulo, Brasil. *Rev Saude Publica* 15:557-586, 1981.
- Iversson, L.B. Aspectos da epidemia de encefalite por arbovirus na Região do Vale do Ribeira, S. Paulo, Brasil, no período de 1975 a 1978. *Rev Saude Publica* 14:9-35, 1980.
- Iversson, L.B., A.P.A.T. Rosa, J.T. Rosa, C.S. Costa. Estudos serologicos para pesquisa de anticorpos de arbovirus em população humana da região do Vale do Ribeira. *Rev Saude Publica* 16:160-170, 1982.
- Mitchell, C.J., O.P. Forattini. Experimental transmission of Rocio encephalitis virus by *Aedes scapularis* (Diptera: Culicidae) from the epidemic zone in Brazil. *J Med Entomol* 21:34-37, 1984.
- Mitchell, C.J., T.H. Monath, C.B. Cropp. Experimental transmission of Rocio virus by mosquitoes. *Am J Trop Med Hyg* 30:465-472, 1981.
- Rosemberg, S. Neuropathological study of a new viral encephalitis: the encephalitis of São Paulo South coast (preliminary report). *Rev Inst Med Trop* 19:280-282, 1977.
- de Souza Lopes, O. Rocio (ROC) strain: SPH 34675. *Am J Trop Med Hyg* 27: 418-419, 1978a.
- de Souza Lopes, O.S., L. de Abreu Sacchetta, T.L. Coimbra, G.H. Pinto, C.M. Glasser. Emergence of a new arbovirus disease in Brazil. II. Epidemiologic studies on 1975 epidemic. *Am J Epidemiol* 108:394-401, 1978b.
- de Souza Lopes, O., L. de Abreu Sacchetta, D.B. Francy, W.L. Jakob, C.H. Calisher. Emergence of a new arbovirus disease in Brazil. III. Isolation of Rocio virus from *Psorophora ferox* (Humboldt, 1819). *Am J Epidemiol* 113:122-125, 1981.
- de Souza Lopes, O. Encefalitis pelo virus Rocio. *Rev Inst Adolfo Lutz* 46:95-101, 1986.
- Romano-Lieber, N.S., L.B. Iversson. [Serological survey on arbovirus infection in residents of an ecological reserve]. *Rev Saude Publica* 34(3):236-242, 2000.

ENCEFALITIS DE SAN LUIS

CIE-10 A83.3 Encefalitis de San Luis

Sinonimia. Encefalitis letárgica tipo C.

Etiología. Virus SLE de genoma ARN, perteneciente al género *Flavivirus* (antes grupo B de los arbovirus) de la familia Flaviviridae (anteriormente Togaviridae).¹ Forma parte del complejo de los virus de las encefalitis del Valle de Murray, del Nilo occidental y de la encefalitis japonesa.

Hay indicaciones de que cepas del virus aisladas en diferentes zonas difieren en su capacidad de producir viremia en las aves (Bowen *et al.*, 1980), virulencia en ratones de tres semanas de edad y neurovirulencia en monos rhesus (Monath *et al.*, 1980). Por la técnica de mapeo de nucleótidos, se pudo demostrar una variación

¹ Todos los flavivirus que pertenecían antes al grupo B de los arbovirus fueron trasladados de la familia Togaviridae a la familia Flaviviridae.

genética considerable entre las cepas del virus y se propuso denominar a estas variantes geográficas como topotipos (Trent *et al.*, 1981).

Distribución geográfica. El agente está distribuido desde la Argentina hasta el Canadá. La enfermedad no se conoce fuera del continente americano.

Presentación en el hombre. La enfermedad se presenta en forma endémica y esporádica, y solo ocasionalmente epidémica, en el oeste de los Estados Unidos de América; en cambio, al este del río Mississippi hay brotes epidémicos periódicos. También se han presentado epidemias en el Canadá y México (Monath, 1979). En otras partes de las Américas se registran pocos casos aislados de enfermedad humana. Se han presentado casos esporádicos en Argentina, Guayana Francesa, Jamaica, Trinidad y Tabago, y posiblemente Curazao (Spence, 1980). El número de casos clínicos desde 1953 fuera del Canadá, los Estados Unidos y México no suma más de 25 (la mayoría de ellos sin sintomatología nerviosa) (Monath, 1979).

La encefalitis de San Luis ocupa el primero o el segundo lugar, según los años, entre las encefalitis arbovíricas en los Estados Unidos. La gran mayoría de los casos (alrededor de 75%) se presentan en la parte este del país. Desde 1933, en una vasta área de los Estados Unidos se han presentado varios brotes de magnitud variable y con intervalos irregulares; en algunos se registraron hasta 500 casos clínicos y en otros más de 1.000 (CDC, 1993). En 1975 y 1976 hubo una epidemia de alcance nacional que afectó a 35 estados. Con anterioridad a los 2.194 casos informados en esta epidemia, se registró un pequeño incremento de enfermos en 1974. En 1977 y 1978, se notificaron 132 y 26 casos, respectivamente. Entre agosto de 1990 y enero de 1991 se registró en Florida, Estados Unidos, un brote de gran magnitud, que causó 226 casos clínicos y 11 defunciones (Day, 2001). Otro brote importante tuvo lugar en el nordeste de Louisiana en 2001. En 70 casos se manifestó encefalitis que fue confirmada serológicamente; hubo 3 muertes (Jones *et al.*, 2002).

En 1974 se presentó un brote epidémico en la ciudad de Hermosillo, México, con una incidencia de 19 por 100.000 habitantes, 51 pacientes hospitalizados y una letalidad de 20%. El primer brote en Ontario, Canadá, fue en 1975, con 22 casos.

Como sucede con otros arbovirus, el número de infecciones inaparentes con el virus de la encefalitis de San Luis es mucho mayor que el de casos clínicos. Después de una epidemia en 1962 en Florida, Estados Unidos, mediante una investigación serológica se comprobó que en la población de Clearwater hubo infecciones inaparentes a razón de 4.291 por 100.000 habitantes, mientras que la tasa de casos clínicos fue de 109,6 por 100.000. En 1964, después de una epidemia en Houston, Texas, una encuesta efectuada por muestreo al azar entre los habitantes de la ciudad reveló 8% de infecciones inaparentes; en el área epidémica primaria, que corresponde al sector socioeconómico más pobre, la tasa fue de 34%. La relación entre casos clínicos e infecciones inaparentes es de 1:800 en niños de hasta 9 años de edad, y de 1:85 en personas mayores de 60 años (Monath, 1982).

En América Central, el Caribe y América del Sur las infecciones inaparentes en humanos también son comunes, como lo indican los estudios serológicos (Monath, 1979). En la Argentina se han hecho estudios por inhibición de la hemaglutinación que mostraron que la prevalencia de reaccionantes en humanos varía de 3 a 50%, y en equinos, de 33 a 66%. Hubo solo tres enfermos confirmados por el laboratorio y un caso presunto. Estos datos concuerdan con informes procedentes de otros países

de América Central y del Sur sobre la alta prevalencia serológica y la rareza de casos clínicos de encefalitis de San Luis en el hombre (Sabattini *et al.*, 1985).

La encefalitis de San Luis se presenta en la segunda mitad del verano y principios del otoño.

Presentación en los animales. El virus se ha aislado de un gran número de especies de aves y mamíferos silvestres, tanto en los Estados Unidos como en otras partes del continente. En encuestas serológicas se ha comprobado la infección en muchas otras especies de animales, incluso en équidos; algunos casos clínicos en estos últimos se asociaron al virus SLE (Walton, 1992).

La enfermedad en el hombre. La infección con manifestaciones clínicas tiene un amplio espectro que va desde una enfermedad febril indiferenciada, similar a la influenza, a una grave encefalitis. Se pueden distinguir tres síndromes: enfermedad febril, meningitis aséptica y encefalitis. El síndrome febril suele tener un curso benigno, con fiebre y cefalalgia intensa durante algunos días, seguido por una recuperación completa. La meningitis aséptica se expresa por un comienzo brusco, fiebre, rigidez de la nuca y signos positivos de Kernig y Brudzinski, sin disfunción neurológica; la pleocitosis es común. La enfermedad caracterizada por encefalitis se instala súbitamente, con fiebre y uno o más signos de inflamación del cerebro, tales como cambio de personalidad, confusión, delirio, letargia, paresia, convulsiones y otros (Brinker y Monath, 1980). El síndrome de encefalitis es más frecuente en personas de edad avanzada, y su frecuencia aumenta de 56% en pacientes de hasta 20 años de edad, a 87% en los de más de 60 años. La convalecencia en estos casos es de varias semanas. En el brote de 1991 en Arkansas con 28 casos y 5 muertos, la mitad de los pacientes tenían más de 60 años y casi la mitad sufrían de hipertensión (Bleed *et al.*, 1992). Parecería que la hipertensión y la enfermedad vascular pueden predisponer a la encefalitis (Marfin *et al.*, 1993).

El período de incubación se estima de 4 a 21 días.

La tasa de letalidad fue de 5 a 10% en 2.261 casos clínicos confirmados en los Estados Unidos entre 1955 y 1968. La mayor parte de las defunciones se registró en personas mayores de 50 años, entre las cuales la letalidad puede alcanzar 30% o más (Luby *et al.*, 1969). Durante la epidemia de 1962 en Tampa Bay, Florida, la tasa más alta de letalidad (36,3%) se registró en pacientes mayores de 65 años en el condado de Pinellas, con una gran concentración de personas jubiladas. En este condado la tasa general de letalidad fue de 22,2%, mientras que en los tres condados restantes de la región fue de 9,8% (Bond *et al.*, 1965).

En América Central y del Sur, la mayor parte del escaso número de pacientes registrados no manifestaron signos de compromiso del sistema nervioso central.

El tratamiento es sintomático como para otras encefalitis víricas.

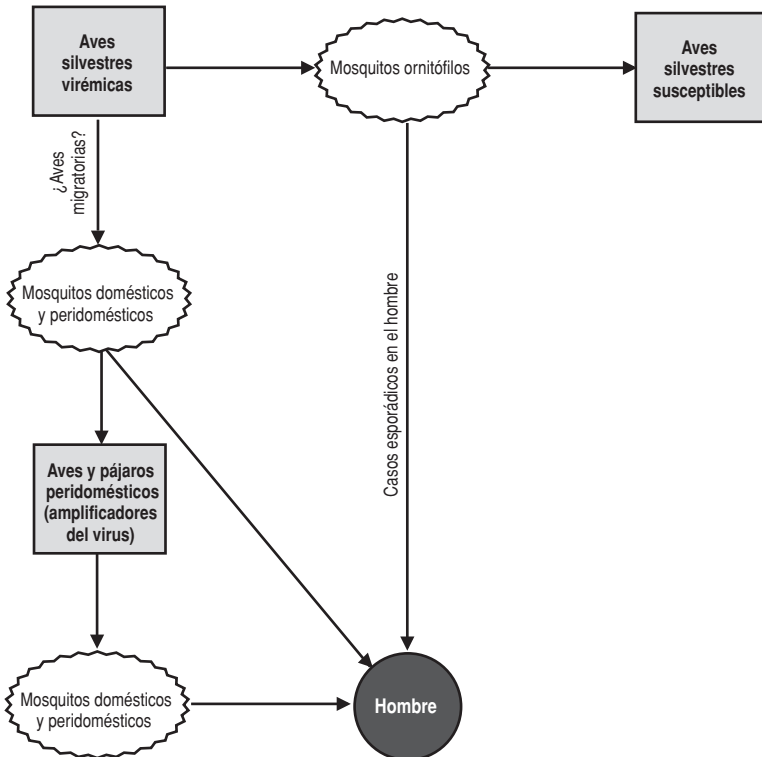
La enfermedad en los animales. La infección es subclínica en los animales. La inoculación experimental del virus por vías periféricas produce viremia sin síntomas clínicos en aves domésticas y silvestres, y en varias especies de quirópteros insectívoros.

Cuando la enfermedad se presenta en el hombre, generalmente se encuentran anticuerpos para la encefalitis de San Luis en caballos y en algunos otros mamíferos. A diferencia de las encefalitis equina del oeste, del este o venezolana, la encefalitis de San Luis no se presenta en forma clínica en los equinos (salvo raras excepciones). En algunos equinos inoculados experimentalmente se produce viremia.

Fuente de infección y modo de transmisión (figura 19). El ciclo básico de la infección transcurre entre aves silvestres y mosquitos ornitófilos. *Culex salinarius*, del cual se aisló el virus de la encefalitis de San Luis, podría ser el vector en el ciclo silvestre enzoótico. En los Estados Unidos se conocen dos situaciones epidemiológicas diferentes, que dependen de los hábitos del vector primario y de otras condiciones ecológicas. Al oeste de las Montañas Rocosas, la enfermedad es rural y esporádica, debido a que el vector, *Culex tarsalis*, se encuentra disperso en esta región, y la población humana, que es poco densa, tiene una alta tasa de infección subclínica que la protege contra la reinfección. El vector y las aves alcanzan concentraciones altas en áreas inundadas por el agua de irrigación, pero los casos humanos son poco numerosos por las razones expuestas.

En los estados sudcentrales y norcentrales de los Estados Unidos, la enfermedad tiene un carácter urbano-suburbano, debido sobre todo al hecho de que los vectores son los mosquitos peridomésticos y domésticos *Culex quinquefasciatus* y *Cx. pipiens*. Estos vectores proliferan donde hay acumulaciones de agua contaminada con desperdicios orgánicos, en las partes urbanas o suburbanas más pobres, con deficiente saneamiento ambiental. Las mismas condiciones favorecen la proliferación de gorriones, palomas y otros pájaros que encuentran abundante alimento entre

Figura 19. Encefalitis de San Luis. Probable ciclo del virus.



los desperdicios domiciliarios. Los pájaros peridomésticos y las aves domésticas sirven de amplificadores del virus, lo que sumado a la densidad de la población humana crea las condiciones necesarias para las epidemias. Durante la epidemia de 1964 en Houston, Estados Unidos, se aisló el virus de varias especies de pájaros, gansos y palomas domésticas, y además se comprobó la existencia de anticuerpos en un 20% de los pájaros, en especial en gorriones (*Passer domesticus*), y en casi todos los lotes de gallinas examinados. Después del brote en Pine Bluff, Arkansas, Estados Unidos, con 25 casos humanos, se emprendió una investigación en aves. Se examinaron por la prueba de neutralización 363 aves de 33 especies y hubo 25% de reaccionantes en 11 especies. Las especies más abundantes fueron gorriones (*Passer domesticus*) y pechicolorados (*Turdus migratorius*), que además tuvieron la más alta prevalencia (Mc Lean *et al.*, 1993). No se sabe cómo penetra el virus en las áreas urbanas, pero se sospecha que podría introducirse por medio de aves silvestres migratorias.

En la epidemia de Hermosillo, México, el vector fue *Cx. tarsalis*. La incidencia en niños fue más alta que en adultos, debido quizás a que los grupos de edad más avanzada habían estado expuestos con anterioridad y eran inmunes.

En la epidemia de 1962 y años siguientes en Florida, Estados Unidos, el vector fue *Cx. nigripalpus*, un mosquito de las regiones tropicales y subtropicales que se cría en una gran variedad de hábitats y se alimenta con sangre de aves y del hombre. En Jamaica, el virus de la encefalitis de San Luis se ha aislado de la misma especie de mosquito.

En América del Sur y Central el virus se ha aislado de numerosas especies de mosquitos. Aún no se ha evaluado la importancia relativa de las diferentes especies como vectores (competencia vectorial). *Cx. pipiens quinquefasciatus*, que es un vector eficiente del virus de la encefalitis de San Luis al este del río Mississippi en los Estados Unidos, está distribuido en el Caribe y en América del Sur. En la provincia de Santa Fe, Argentina, se ha aislado el virus de esta especie de mosquitos. En un mosquito de la misma especie criado en laboratorio en los Estados Unidos, e infectado por vía oral con el virus argentino, se observó la misma posibilidad de infectarse y transmitir la infección a pollitos que con *Cx. pipiens quinquefasciatus* de origen estadounidense. Por otra parte, en la cepa argentina del virus no se advirtieron diferencias en su capacidad de infectar estos mosquitos y de ser transmitida por los mismos, con respecto a las cepas estadounidenses (Mitchell *et al.*, 1980).

Se han formulado varias hipótesis para explicar el hecho de que en América del Sur, América Central y el Caribe no hay epidemias de encefalitis de San Luis, pero ninguna de ellas es totalmente satisfactoria. Varias cepas de virus aisladas de América Central y del Sur se clasificaron como muy virulentas (Monath *et al.*, 1980). En esta especie existen también vectores muy eficientes y propensos a atacar al hombre (Mitchell *et al.*, 1980). Por tanto, ni la falta de virulencia del agente ni la ineficiencia del vector podrían explicar la inexistencia de epidemias. Una hipótesis a la cual se adhieren varios investigadores es que la población sudamericana, centroamericana y del Caribe adquiere inmunidad en un período muy temprano de su vida, y esta se sigue acumulando con la edad. La prevalencia de anticuerpos en la población es alta y la inmunidad en los grupos de edad más avanzada, en los que la infección suele manifestarse clínicamente, podría ser un factor para prevenir brotes epidémicos (Mitchell *et al.*, 1980). En la Argentina se encontró que solo el 3% de las aves silvestres reaccionaban a la prueba de hemaglutinación-inhibición. En este

país, como también en el Brasil, se aisló el virus de roedores silvestres (Sabattini, 1985; de Souza Lopes *et al.*, 1979). Estos aislamientos sugieren que en Argentina y Brasil el ciclo vital podría desarrollarse entre roedores silvestres y mosquitos tales como *Mansonia*, *Sabethes*, *Wyeomyia* y *Culex* spp. Sabattini (1985) señala que las cepas aisladas en Argentina de *Calomys* spp. y de *Mus musculus* son poco virulentas para ratones y monos rhesus; producen una viremia de bajo título en gorriones y son menos infectantes para mosquitos. Estas características podrían explicar la relativa ausencia de casos humanos.

Experimentalmente se ha podido demostrar que algunos mamíferos, como los roedores (sciuridos, cricetos), pueden desarrollar viremia a título suficiente como para infectar mosquitos (Mc Lean *et al.*, 1985).

El virus se aisló de hembras adultas de *Cx. pipiens* que estaban en hibernación, lo que indica que el virus puede persistir en el vector durante el invierno de los climas templados (Bailey *et al.*, 1978). Se ha comprobado en forma experimental un bajo nivel de transmisión transovárica en *Cx. pipiens* (Francy *et al.*, 1981). Se comprobó que *Cx. quinquefasciatus*, importante vector en la parte central de los Estados Unidos, puede transmitir el virus por vía venérea (Shroyer, 1990).

También experimentalmente se pudo demostrar la transmisión transovárica en *Culex tarsalis*, *Cx. pipiens*, *Cx. quinquefasciatus*. No se pudo, sin embargo, aislar el virus de varios miles de *Cx. tarsalis* y *Cx. quinquefasciatus* que se recogieron en el campo de California, Estados Unidos, en estadio de larvas o pupas, criados hasta el estadio adulto en el laboratorio (Hardy *et al.*, 1984). La transmisión transovárica experimental se repitió con mosquitos en Florida, Estados Unidos. La transmisión vertical se comprobó en ocho especies, entre ellas *Cx. salinarius* y *Aedes taeniorhynchus*. Una tasa relativamente alta de transmisión transovárica y venérea se observó en *Ae. taeniorhynchus*. La abundancia de este mosquito en Florida y la tasa relativamente alta de transmisión vertical hacen pensar que esta especie podría participar en la sobrevida del virus de ESL durante el invierno (Nayac *et al.*, 1986).

Papel de los animales en la epidemiología. El hombre es un huésped accidental del virus y no participa en su mantenimiento en la naturaleza. Los hechos indican que el reservorio básico son las aves silvestres y quizás los propios mosquitos; las aves y los pájaros peridomésticos y domésticos son amplificadores del virus, que circula de un huésped a otro por medio de los mosquitos. A los mamíferos silvestres y domésticos no se les asigna un papel en la circulación del virus por su reducida y fugaz viremia y porque las cepas del virus aisladas son de baja virulencia (Monath *et al.*, 1980). En Panamá se ha comprobado que en perezosos inoculados con el virus de la encefalitis de San Luis se produce una viremia prolongada de un alto título, pero no se ha determinado su papel en condiciones naturales. Asimismo, se asigna un papel a quirópteros en la hibernación del virus en los climas templados dentro de los focos enzoóticos, y en su diseminación a los focos epizoóticos, lo que debería ser motivo de más investigaciones (Herbold *et al.*, 1983).

Diagnóstico. La encefalitis de San Luis puede confundirse clínicamente con otras enfermedades febriles o con las encefalitis y meningitis asépticas causadas por diferentes agentes. La confirmación del laboratorio es esencial. El diagnóstico de laboratorio se basa sobre todo en la serología; en pocas ocasiones se ha podido aislar el agente etiológico de enfermos virémicos, y la gran mayoría de los aislamientos se realizaron del cerebro de pacientes que fallecieron al poco tiempo de enfermarse.

El criterio diagnóstico consiste en la conversión serológica del paciente al comparar los títulos de los sueros de la fase aguda con los de la convalecencia. Las pruebas más usadas son la de fijación del complemento, la de neutralización (que es la más específica) y la inhibición de la hemaglutinación. Los anticuerpos se pueden detectar en la primera semana de la enfermedad por la prueba de hemaglutinación-inhibición y la de neutralización, mientras que los anticuerpos fijadores de complemento aparecen en la segunda o tercera semana; el ensayo de inmunosorción enzimática es otro método que permite detectar anticuerpos IgM para el virus SLE en el suero de fase aguda (Chin, 2000). En los países latinoamericanos y del Caribe donde hay infecciones por varios flavivirus, es necesario incluir en las pruebas todos los demás virus del grupo cuya presencia se conoce en el área. También se dispone de un inmunoensayo enzimático de captura para detectar el antígeno vírico en mosquitos (Tsai *et al.*, 1987), y una prueba rápida de inmunoensayo para investigar anticuerpos en pollos centinelas (Oprandy *et al.*, 1988).

Control. La única medida preventiva de que se dispone es el control del vector. En los Estados Unidos, los programas de vigilancia epidemiológica y de control del vector han dado resultados satisfactorios en California contra *Cx. tarsalis*, en Florida contra *Cx. nigripalpus* y en Texas contra *Cx. quinquefasciatus*; los métodos usados varían: Florida usa sobre todo la seroconversión en pollos centinelas y Texas practica el aislamiento del virus de los mosquitos vectores. No se dispone aún de una vacuna eficaz.

Bibliografía

- Allen, R., S.K. Taylor, S.E. Sulkin. Studies of arthropod-borne virus infections in Chiroptera. 8. Evidence of natural St. Louis encephalitis virus infection in bats. *Am J Trop Med Hyg* 19:851-859, 1970.
- Andrewes, C.H., H.G. Pereira. *Viruses of Vertebrates*. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1972.
- Bailey, C.L., B.F. Eldridge, D.E. Hayes, D.M. Watts, R.F. Tammariello, J.M. Dalrymple. Isolation of St. Louis encephalitis virus from overwintering *Culex pipiens* mosquitoes. *Science* 199:1346-1349, 1978.
- Bleed, D.M., A.A. Marfin, N. Karabatsos *et al.* St. Louis encephalitis in Arkansas. *J Ark Med Soc* 89:127-130, 1992.
- Bond, J.O., D.T. Quick, J.J. Witte, H.C. Oard. The 1962 epidemic of St. Louis encephalitis in Florida. I. Epidemiologic observations. *Am J Epidemiol* 81:392-404, 1965.
- Bowen, G.S., T.P. Monath, G.E. Kemp, J.H. Kerschner, L.J. Kirk. Geographic variation among St. Louis encephalitis virus strains in the viremic responses of avian hosts. *Am J Trop Med Hyg* 29:1411-1419, 1980.
- Brinker, K.R., T.P. Monath. The acute disease. En: Monath, T.P., ed. *St. Louis Encephalitis*. Washington, DC: American Public Health Association; 1980.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Arboviral infections in the United States, 1975. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 25:116, 1976.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Arboviral diseases, United States, 1992. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 42:467-468, 1993.
- Chin, J., ed. *El control de las enfermedades transmisibles*. Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud; 2001. (Publicación Científica 581).
- Clarke, D.H., J. Casals. Arboviruses: group B. En: Horsfall, F.L., I. Tamm, eds. *Viral and Rickettsial Infections of Man*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott; 1965.
- Chamberlain, R.W. Arbovirus infections of North America. En: Sanders, M., M. Schaeffer, eds. *Viruses Affecting Man and Animals*. St. Louis: Green; 1971.

Downs, W.G. Arboviruses. En: Evans, A.S., ed. *Viral Infections of Humans: Epidemiology and Control*. New York: Plenum; 1976.

Fox, J.P. St. Louis encephalitis. En: Beeson, P.B., W. McDermott, J.B. Wyngaarden, eds. *Cecil Textbook of Medicine*. 15th ed. Philadelphia: Saunders; 1979.

Francy, D.B., W.A. Rush, M. Montoya, D.S. English, R.A. Bolin. Transovarial transmission of St. Louis encephalitis virus by *Culex pipiens* complex mosquitoes. *Am J Trop Med Hyg* 30:699-705, 1981.

Hardy, J.L., L. Rosen, W.C. Reeves, R.P. Scrivani, S.B. Presser. Experimental transovarial transmission of St. Louis encephalitis virus by *Culex* and *Aedes* mosquitoes. *Am J Trop Med Hyg* 33:166-175, 1984.

Herbold, J.R., W.P. Heuschele, R.L. Berry, M.A. Parsons. Reservoir of St. Louis encephalitis virus in Ohio bats. *Am J Vet Res* 44:1889-1893, 1983.

Jones, S.C., J. Morris, G. Hill, M. Alderman, R.C. Ratard. St. Louis encephalitis outbreak in Louisiana in 2001. *J La State Med Soc* 154(6):303-306, 2002.

Luby, J.P., S.E. Sulkin, J.P. Sanford. The epidemiology of St. Louis encephalitis: a review. *Annu Rev Med* 20:329-350, 1969.

Marfin, A.A., D.M. Bleed, J.P. Lofgren *et al.* Epidemiologic aspects of a St. Louis encephalitis epidemic in Jefferson County, Arkansas, 1991. *Am J Trop Med Hyg* 49:30-37, 1993.

McLean, R.G., D.B. Francy, E.G. Campos. Experimental studies of St. Louis encephalitis virus in vertebrates. *J Wildl Dis* 21:85-93, 1985.

McLean, R.G., L.J. Kirk, R.B. Shriner, M. Towsend. Avian hosts of St. Louis encephalitis virus in Pine Bluff, Arkansas. *Am J Trop Med Hyg* 49:46-52, 1993.

Mitchell, C.J., T.P. Monath, M.S. Sabattini. Transmission of St. Louis encephalitis virus from Argentina by mosquitoes of the *Culex pipiens* (Diptera: Culicidae) complex. *J Med Entomol* 17:282-285, 1980.

Monath, T.P. Arthropod-borne encephalitides in the Americas. *Bull World Health Organ* 57:513-533, 1979.

Monath, T.P. Arthropod-borne viral encephalitides. En: Wyngaarden, J.B., L.H. Smith, Jr., eds. *Cecil Textbook of Medicine*. Vol. 2. 16th ed. Philadelphia: Saunders; 1982.

Monath, T.P., C.B. Cropp, G.S. Bowen, G.E. Kemp, C.J. Mitchell, J.J. Gardner. Variation in virulence for mice and rhesus monkeys among St. Louis encephalitis virus strains of different origin. *Am J Trop Med Hyg* 29:948-962, 1980.

Nayac, J.K., L. Rosen, J.W. Knight. Experimental vertical transmission of Saint Louis encephalitis virus by Florida mosquitoes. *Am J Trop Med Hyg* 35:1296-1301, 1986.

Oprandy, J.J., J.G. Olson, T.W. Scott. A rapid dot immunoassay for detection of serum antibodies to eastern equine encephalomyelitis and St. Louis encephalitis viruses in sentinel chickens. *Am J Trop Med Hyg* 38:181-186, 1988.

Philips, C.A., J.L. Melnick. Urban epidemic encephalitis in Houston caused by a group B arboviruses (SLE). *Progr Med Virol* 9:159-175, 1967.

Quick, D.T., R.E. Serfling, I.L. Sherman, H.L. Casey. The 1962 epidemic of St. Louis encephalitis in Florida. III. A survey for inapparent infections in an epidemic area. *Am J Epidemiol* 81:415-427, 1965.

Sabattini, M.S., T.P. Monath, C. Mitchell *et al.* Arbovirus investigation in Argentina, 1977-1980. I. Historical aspects and description of study sites. *Am J Trop Med Hyg* 34:937-944, 1985.

Shroyer, D.A. Venereal transmission of St. Louis encephalitis virus by *Culex quinquefasciatus* males (Diptera: Culicidae). *J Med Entomol* 27:334-337, 1990.

de Souza Lopes, O., L. de Abreu Sacchetta, T.L. Coimbra, L.E. Pereira. Isolation of St. Louis encephalitis virus in South Brazil. *Am J Trop Med Hyg* 28:583-585, 1979.

Spence, L.P. St. Louis encephalitis in tropical America. En: Monath, T.P., ed. *St. Louis Encephalitis*. Washington, DC: American Public Health Association; 1980.

Trent, D.W., J.A. Grant, A.V. Vorndam, T.P. Monath. Genetic heterogeneity among St. Louis encephalitis virus isolates of different geographic origin. *Virology* 114:319-332, 1981.

Tsai, T.F., R.A. Bolin, M. Montoya *et al.* Detection of St. Louis encephalitis virus antigen in mosquitoes by capture enzyme immunoassay. *J Clin Microbiol* 25:370-376, 1987.

Walton, T.E. Arboviral encephalomyelites of livestock in the western hemisphere. *J Am Vet Med Assoc* 200:1385-1389, 1992.

ENCEFALITIS DEL VALLE DE MURRAY

CIE-10 A83.8 Otras encefalitis transmitidas por mosquitos

Sinonimia. Enfermedad X de Australia, encefalitis de Australia.

Etiología. Virus de la encefalitis del Valle de Murray (EVM) de genoma ARN, perteneciente al género *Flavivirus* (antes grupo B de los arbovirus) de la familia Flaviviridae (anteriormente Togaviridae);¹ es miembro del complejo de los virus de las encefalitis japonesa, de San Luis, del Nilo occidental y de Rocío.

Distribución geográfica. Australia y Nueva Guinea.

Presentación en el hombre. Desde 1917-1918, cuando en la parte meridional de Australia se conoció una enfermedad humana (enfermedad X) con 134 casos de encefalitis, en esa región del país hubo varias epidemias con intervalos irregulares, dos de ellas en 1971 y 1974. En 1951 se aisló el virus y se denominó virus de la encefalitis del Valle de Murray por el lugar del aislamiento. Si bien se han obtenido pruebas de la infección en todos los estados y territorios australianos y en Nueva Guinea, las epidemias se han limitado a la parte más poblada de Australia meridional. De acuerdo con los estudios serológicos realizados, hay un solo caso clínico de EVM por cada 500 a 1.000 infecciones inaparentes. En otras áreas de Australia aparecen casos esporádicos o pequeños brotes, pero no epidemias.

En estudios seroepidemiológicos efectuados en el Territorio Norte de Australia, se ha indicado la existencia de focos endémicos del virus. En 11 áreas estudiadas se encontró una variación entre 7 y 89% con respecto a la presencia de anticuerpos neutralizantes en los aborígenes; en tres de estas áreas la prevalencia de seropositivos varió entre 86 y 89%; también existen áreas endémicas en Nueva Guinea.

Debido a que desde 1974 no hubo brotes de la enfermedad, se hizo una investigación para conocer el estado de inmunidad en áreas de Nueva Gales del Sur y Victoria conocidas como de alto riesgo (Hawkes *et al.*, 1985). Los anticuerpos neutralizantes para el virus EVM en las 2.873 muestras de suero fueron muy poco frecuentes en todos los distritos, menos en el de Bourke. Los resultados obtenidos en

¹ Todos los flavivirus que pertenecían antes al grupo B de los arbovirus fueron trasladados de la familia Togaviridae a la familia Flaviviridae.

1991 fueron muy similares a los de 1981 (Hawkes *et al.*, 1993). Mientras el virus KUN (Kunjin)² resultó ser enzoótico, pareció que el virus EVM estaba ausente desde 1974 (Hawkes *et al.*, 1993). Sin embargo, Smith *et al.* (1991) describieron en Australia Occidental un caso mortal de encefalitis en un niño aborigen de 18 meses de edad que fue admitido al hospital por una meningitis debida a *Haemophilus influenzae*, tipo b. Después de la muerte se detectó un alto título para el virus EVM. El 78% de los mosquitos capturados en la zona se identificaron como *Culex annulirostris*. El virus no se logró aislar de estos mosquitos, pero el suero de uno de los pollos centinelas resultó serológicamente positivo. Este es el segundo caso mortal en Australia Occidental (Smith *et al.*, 1991).

Presentación en los animales. Se han encontrado altas tasas de serorreaccionantes en equinos, bovinos, perros, zorros, marsupiales y aves silvestres y domésticas.

La enfermedad en el hombre. La sintomatología de la enfermedad es similar a la de la encefalitis japonesa. La tasa de ataque es más alta en niños menores de 10 años. Los síntomas consisten en fiebre, cefalalgia, mialgias, vómitos y signos encefalíticos. Hay altas tasas de letalidad (más de 40%) y de secuelas nerviosas. Las epidemias se han producido en la segunda mitad del verano.

La enfermedad en los animales. Los mamíferos domésticos se infectan pero no manifiestan síntomas clínicos. Hace unos años, sobre la base de pruebas serológicas, se sugirió una asociación entre la infección con virus EVM y una enfermedad del sistema nervioso central de los equinos. Sin embargo, no se comprobó la asociación de causa a efecto, por falta del aislamiento del virus (Gard *et al.*, 1977).

Fuente de infección y modo de transmisión. Hasta el presente, la historia natural de la enfermedad no resulta clara. En las áreas endémicas del norte de Australia y de Nueva Guinea, el virus circularía entre aves acuáticas y mosquitos. Se ha aislado el virus de *Culex annulirostris*, considerado como el principal vector, y de dos especies más de mosquitos. Una sola vez se ha logrado aislar el virus de un ave ciconiforme, *Ardea novaehollandiae*, durante la epidemia de 1974. El papel de los mamíferos silvestres y domésticos como amplificadores del virus tampoco está definido. De acuerdo con datos experimentales, muchas especies de aves y mamíferos podrían desempeñar el papel de amplificadores del virus (Kay *et al.*, 1981).

En el sur de Australia, donde se han presentado los brotes epidémicos más importantes (Valle de Murray), a veces con un intervalo de 15 años, se ha planteado el interrogante sobre el origen de las epidemias. Una de las hipótesis era que el virus desaparecía en los períodos interepidémicos y que la infección irrumpiría de las áreas endémicas del norte, por medio de aves jóvenes. Una vez introducido el virus, las aves domésticas y acuáticas desempeñarían un papel importante como fuente de infección para el vector artrópodo. La amplificación del virus a través de aves y mosquitos, así como la presencia de una población humana densa y susceptible, serían los principales factores que favorecerían las epidemias.

²El virus Kunjin (KUN) es otro flavivirus de Australia, antigénicamente relacionado con el de la EVM, transmitido por el mismo vector, *Culex annulirostris*, y que probablemente se mantiene por un ciclo aves silvestres-mosquitos o mamíferos-mosquitos (Liehne *et al.*, 1976); en el hombre se han registrado algunos casos de enfermedad febril ligera (Doherty, 1981).

Sin embargo, el estudio de muestras de suero de cerdos silvestres de varias localidades de Nueva Gales del Sur, en años precedentes a la epidemia de 1974, demostró que el virus EVM estaba activo en ese período interepidémico. En los cerdos silvestres de las áreas cenagosas de esa región se encontró una alta tasa de reaccionantes a la prueba de hemaglutinación-inhibición. Una parte de estos sueros positivos se sometió a la prueba de neutralización, tanto para el virus EVM como para el virus KUN, y se obtuvieron títulos mucho más altos para el primero, con excepción de algunos sueros (Gard *et al.*, 1976). En esa región, cuando desbordan los ríos y hay más pastos, se produce un gran aumento de la población de cerdos, aves acuáticas y mosquitos. En estudios sobre los hábitos de *Cx. annulirostris* se demostró que este vector se alimenta principalmente sobre mamíferos (Kay *et al.*, 1981). De los datos de las investigaciones realizadas, muchas veces contradictorias, se puede concluir que se conoce el vector, pero no están definidos los huéspedes amplificadores del virus y los factores que originan las situaciones epidémicas.

Diagnóstico. El virus se ha aislado solo del sistema nervioso central de casos mortales, y puede aislarse por inoculación en ratones y en embrión de pollo. El diagnóstico serológico se realiza por las pruebas de hemaglutinación-inhibición, fijación del complemento y neutralización. Esta última prueba es importante para distinguir anticuerpos para el virus EVM de los ocasionados por otros flavivirus, en especial el virus KUN.

Control. No se dispone de vacunas. En caso de una epidemia, el control debería dirigirse contra el vector.

Bibliografía

- Andrewes, C.H., H.G. Pereira. *Viruses of Vertebrates*. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1972.
- Berge, T.O., ed. *International Catalogue of Arboviruses Including Certain Other Viruses of Vertebrates*. 2nd ed. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 1975. (DHEW Publ. CDC 75-8301).
- Clarke, D.H., J. Casals. Arboviruses: group B. En: Horsfall, F.L., I. Tamm, eds. *Viral and Rickettsial Infections of Man*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott; 1965.
- Doherty, R.L. Arboviral zoonoses in Australasia. En: Beran, G.W., (Section Ed.) *CRC Handbook Series in Zoonoses*. Section B, Vol. 1. Boca Raton: CRC Press; 1981.
- Downs, W.G. Arboviruses. En: Evans, A.S., ed. *Viral Infections of Humans: Epidemiology and Control*. New York: Plenum; 1976.
- Gard, G.P., J.R. Giles, R.J. Dwyer-Grey, G.M. Woodroffe. Serological evidence of inter-epidemic infection of feral pigs in New South Wales with Murray Valley encephalitis virus. *Aust J Exp Biol Med Sci* 54:297-302, 1976.
- Gard, G.P., I.D. Marshall, K.H. Walker, H.M. Acland, W.G. Sarem. Association of Australian arboviruses with nervous disease in horses. *Aust Vet J* 53:61-66, 1977.
- Hawkes, R.A., C.R. Boughton, H.M. Naim, J. Wild, B. Chapman. Arbovirus infections of humans in New South Wales. Seroepidemiology of the flavivirus group of togaviruses. *Med J Aus* 143(12-13):555-561, 1985.
- Hawkes, R.A., J. Pamplin, C.R. Boughton, H.M. Naim. Arbovirus infections of humans in high-risk areas of south-eastern Australia: a continuing study. *Med J Aust* 159:159-162, 1993.
- Kay, B.H., P.L. Young, I.D. Fanning, R.A. Hall. Which vertebrates amplify Murray Valley encephalitis virus in Southern Australia? En: Fowler, M.E., ed. *Wildlife Diseases of the Pacific*

Basin and Other Countries. Proceedings of the Fourth International Conference of the Wildlife Diseases Association, Sydney, 25-28 August, 1981. Davis: University of California; 1981.

Liehne, C.G., N.F. Stanley, M.P. Alpers, S. Paul, P.F. Liehne, K.H. Chan. Ord River arboviruses: serological epidemiology. *Aust J Exp Biol Med Sci* 54:505-512, 1976.

Miles, J.A. Epidemiology of the arthropod-borne encephalitides. *Bull World Health Organ* 22:339-371, 1960.

Smith, D.W., A.K. Broom, A. Keil, J.S. Mackenzie. Murray Valley encephalitis acquired in Western Australia. *Med J Aust* 154:845-846, 1991.

ENCEFALOMIELITIS OVINA

CIE-10 A84.8 Otras encefalitis virales transmitidas por garrapatas

Sinonimia. Mal del brinco, "louping ill"; encefalomiélitis infecciosa de los ovinos.

Etiología. Virus louping ill (LI) de genoma ARN del género *Flavivirus* (antes grupo B de los arbovirus) de la familia Flaviviridae (anteriormente Togaviridae);¹ pertenece al complejo de los virus transmitidos por garrapatas (complejo de la encefalitis primaveraestival rusa).

Distribución geográfica. Escocia, Gales, norte de Inglaterra e Irlanda. La distribución no es uniforme. Había dudas sobre la existencia del virus LI fuera del Reino Unido e Irlanda. Diferentes autores incluían en la distribución geográfica del agente a Bulgaria, la Península Ibérica y Turquía, pero la identidad del virus era dudosa. Gao *et al.* (1993) realizaron un estudio comparativo entre una cepa prototipo escocesa de LI y una de Noruega que causa encefalomiélitis en ovinos. Los anticuerpos monoclonales preparados para la glicoproteína de la envoltura del virión no distinguieron un agente del otro. Hubo más de 95% de homología de las secuencias de nucleótidos y más de 98% de identidad de las secuencias de aminoácidos. Los autores sospecharon que en Europa continental otros virus que causan encefalitis o encefalomiélitis de ovinos podrían ser virus LI. Como todos los miembros del género *Flavivirus* transmitidos por garrapatas están antigénicamente muy emparentados, solo las nuevas técnicas de anticuerpos monoclonales y de epidemiología molecular permitirán identificarlos.

Presentación en el hombre y en los animales. La encefalomiélitis ovina (EO) en el hombre es rara. Se conocen unos 37 casos, 26 de ellos adquiridos en el laboratorio y 11 en forma natural (Smith y Varma, 1981; Davidson *et al.*, 1991). Las encuestas serológicas han indicado que el obrero pecuario está menos expuesto a la infección que el personal de laboratorio y de mataderos. En un estudio serológico de

¹ Todos los flavivirus que pertenecían antes al grupo B de los arbovirus fueron trasladados de la familia Togaviridae a la familia Flaviviridae.

personal de laboratorio se encontraron 5 reaccionantes de 7 examinados y en otra encuesta, 7 de 12. En obreros de dos mataderos de Escocia, 15 de 134 fueron reaccionantes. En el norte de Escocia, 8 de 150 personas que trabajaban con ovinos fueron reaccionantes serológicos. Entre los examinados con sospecha de infección del sistema nervioso central, eran muy pocos los que tenían anticuerpos para el virus LI (Davidson *et al.*, 1991).

La infección es enzoótica en varias regiones del Reino Unido. La especie animal más afectada es la ovina, pero la enfermedad también se da naturalmente en caprinos, bovinos, equinos, ciervos colorados (*Cervus elaphus*), alces (*Alces alces*) y otros cérvidos, pequeños mamíferos (*Apodemus sylvaticus* y *Sorex araneus*) y algunas aves (*Lagopus lagopus scoticus*). También se ha descrito la enfermedad en lechones (Bannatyne *et al.*, 1980). La incidencia regional en ovinos es de cerca de 5%, pero puede ser más alta en algunos rebaños. Las mayores pérdidas se experimentan cuando en áreas enzoóticas se introducen ovinos de áreas libres de la infección. En las áreas enzoóticas la tasa de morbilidad es de 1 a 4% en los ovinos adultos. En los corderos, en cambio, puede llegar al 60% (Blood y Radostits, 1989). Los corderos nacidos de ovejas inmunes gozan de resistencia por tres meses a un año.

La enfermedad en el hombre. El período de incubación es de 2 a 8 días. La enfermedad se presenta en forma bifásica. La primera fase, que dura de 2 a 12 días, se caracteriza por fiebre, dolor retroorbital, cefalalgia y malestar. Después de un intervalo asintomático de unos cinco días, se instala la segunda fase, caracterizada por sintomatología nerviosa. En esta fase, la enfermedad toma la forma de meningoencefalitis o puede parecerse a la poliomielitis paralítica. Los síntomas son muy variables. La convalecencia puede ser prolongada, pero la letalidad es nula (Smith y Varma, 1981). En personal de laboratorio y de mataderos, la enfermedad puede limitarse a la primera fase y confundirse con influenza.

La enfermedad en los animales. El período de incubación dura de 6 a 18 días. En los ovinos la enfermedad también se presenta en forma de piroxia bifásica. Muchos animales se recuperan de la primera fase febril y virémica, mientras que en otros el virus invade el sistema nervioso central y ocasiona encefalomielitis. Los animales que se recuperan de la primera fase quedan inmunes. Los síntomas más prominentes de la segunda fase son fiebre, incoordinación motora, temblores, salivación y apatía. El brinco característico consiste en que el animal adelanta simultáneamente los miembros posteriores y luego los delanteros. Después de uno o dos días de enfermedad, los animales afectados están postrados y caen al suelo, con movimientos violentos en sus extremidades. Solo se recupera un 50% de los animales con síntomas de encefalomielitis. La enfermedad se presenta sobre todo en primavera y otoño, cuando el vector *Ixodes ricinus* es más abundante.

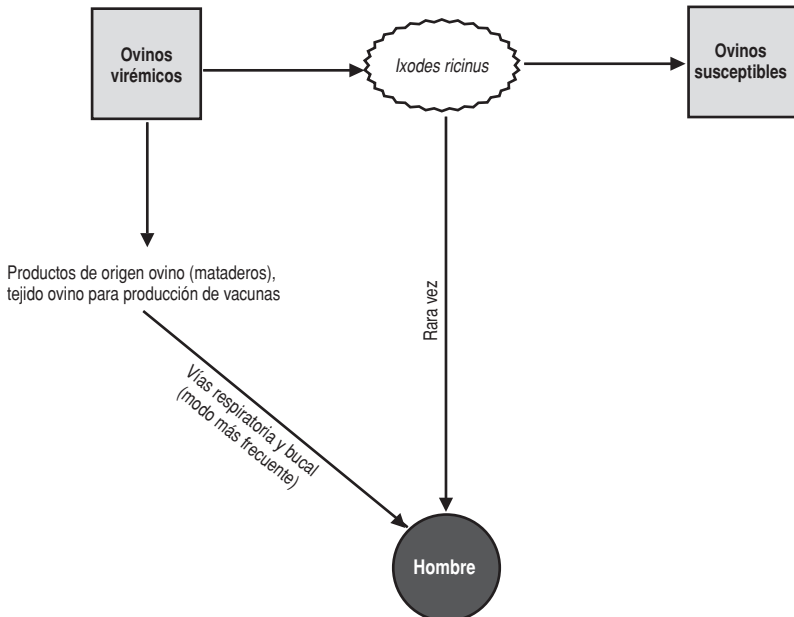
En las áreas enzoóticas hay también casos esporádicos en los bovinos, con una sintomatología similar a la de los ovinos.

Asimismo, el virus LI es causante de la enfermedad y muerte del lagópodo escocés *Lagopus lagopus scoticus*. En las áreas muy infestadas por *I. ricinus*, una muy alta proporción de estas aves galliformes tiene anticuerpos para LI; muchos de sus pichones se infectan en los primeros dos meses de vida y solo un pequeño número de ellos sobrevive. Se encontró que, a fines de julio, una nidada consistía en promedio de 5,5 pollitos en áreas poco infestadas por garrapatas, mientras que apenas era de 0,6 en las muy infestadas (Reid *et al.*, 1978).

Fuente de infección y modo de transmisión (figura 20). La enfermedad se presenta en el Reino Unido e Irlanda en los pastoreos altos de los cerros. El vector principal del virus es la garrapata *Ixodes ricinus*, que requiere una humedad relativa alta para sobrevivir. Entre los ovinos las epizootias suelen ocurrir en primavera, al principio del verano y otoño, cuando está activo el vector *Ixodes ricinus*. No se han identificado bien los factores determinantes de por qué algunos animales se recuperan después de la primera fase febril y en otros se produce la segunda fase de la enfermedad con signos de encefalomiелitis. Se cree que una infección concomitante y factores tales como el transporte, el frío y la nutrición deficiente pueden favorecer la invasión del sistema nervioso central por el virus.

Los ovinos parecen ser el reservorio principal y el ciclo ovino–garrapata–ovino es capaz de perpetuar la circulación del virus en la naturaleza. Entre el gran número de pequeños mamíferos con anticuerpos o de los que se ha aislado el virus, algunos tienen un nivel de viremia muy bajo para infectar al vector, pero en otros no se ha investigado. Estos animales desempeñan un papel importante como fuente de alimentación para las larvas y ninfas de *I. ricinus*. Cuando aumenta la densidad de la población de algunos de los pequeños mamíferos, aumenta también la población de garrapatas (Smith y Varma, 1981). De esta manera, se produce una mayor infestación de los ovinos y, en consecuencia, se favorece la ocurrencia de brotes epizooticos en esta especie animal. Si bien el lagópodo (*Lagopus lagopus scoticus*) tiene una viremia de suficiente nivel como para infectar a las garrapatas, solo puede desempeñar el papel de amplificador del virus en forma temporal, ya que su población

Figura 20. Encefalomiелitis ovina. Ciclo de transmisión.



disminuye con rapidez en los focos activos LI. La gran mortalidad que sufre esta ave indica que no es un huésped primario y que su contacto con el virus es relativamente reciente, al introducirse la cría de ovinos en Escocia en el siglo XIX, con lo que se amplió la población de las garrapatas y la circulación del virus en diferentes especies animales (Reid *et al.*, 1978).

Las larvas o ninfas se infectan por el virus al alimentarse sobre ovinos virémicos. El virus sobrevive al invierno en la garrapata y en la primavera siguiente ésta lo transmite a los ovinos (Martin, 1981). En dicho vector se ha comprobado la transmisión transtadial (pero no la transovárica), de manera que una larva que se infecta al alimentarse sobre un animal virémico mantiene el virus en las fases de ninfa y de garrapata adulta. El ciclo de vida de la garrapata es de tres años, de los cuales solo tres semanas está sobre un huésped. Las larvas y ninfas se alimentan sobre pequeños animales, pero la garrapata adulta prefiere animales grandes (Davidson *et al.*, 1991).

El hecho de que las infecciones clínicas y subclínicas en el hombre son raras en el medio rural y más frecuentes entre personal de laboratorio y de mataderos indicaría que la inhalación, el manejo de vísceras de animales infectados y los accidentes por pinchazo de aguja pueden ser más importantes en la transmisión al hombre que la picadura de garrapatas. El episodio de los cerdos jóvenes que contrajeron la infección y la enfermedad por alimentarse con carne cruda de corderos presumiblemente infectados (Bunnatyne, 1980) demostraría que el contacto o la ingestión puede ser una vía de transmisión. Experimentalmente se pudo demostrar que tanto los ovinos como los caprinos infectados pueden eliminar el virus por la leche; 5 de los 13 cabritos lactantes del experimento se infectaron, pero ninguno de los 6 corderitos. No se conocen casos humanos adquiridos por la leche. La explicación de que el hombre se infecte rara vez en la naturaleza residiría en el hecho de que el vector pocas veces se prende sobre él.

Diagnóstico. El virus puede aislarse de la sangre del hombre durante la primera fase de la enfermedad, por inoculación en ratones, en huevos embrionados y en cultivos de células de riñón ovino. El virus se puede aislar de tejido cerebral y de la médula oblongada de animales con síntomas de encefalomielitis, muertos o sacrificados. El trabajo de aislamiento significa un riesgo para el personal de laboratorio y se deben tomar las precauciones debidas o recurrir a las pruebas serológicas. El diagnóstico se efectúa por las pruebas de neutralización, fijación de complemento e inhibición de la hemaglutinación, como también por histopatología. En el Reino Unido el virus LI es el único flavivirus presente, lo que permite usar un antígeno de encefalitis transmitida por garrapatas comercial para la prueba de ELISA, que es la recomendada. El diagnóstico serológico se basa en la seroconversión. Si se detectan títulos bajos se debe buscar la presencia de anticuerpos IgM (Davidson *et al.*, 1991).

Control. En la profilaxis del hombre no se justifican otras medidas que las de seguridad en el laboratorio.

Para la inmunización de los ovinos se dispone de una vacuna inactivada con adyuvante oleoso, elaborada en cultivo celular. La vacunación de las ovejas en preñez avanzada para proteger pasivamente a los corderitos es recomendable. Otra medida preventiva útil es el tratamiento del hato con garrapaticidas.

Bibliografía

Bannatyne, C., R.L. Wilson, H.W. Reid, D. Buxton, I. Pow. Louping-ill virus infection of pigs. *Vet Rec* 106:13, 1980.

Blood, D.C., O.M. Radostits, *Veterinary Medicine: A Textbook of the Diseases of Cattle, Sheep, Pigs, Goats, and Horses*. 7th ed. London: Baillière Tindall; 1989.

Davidson, M.M., H. Williams, J.A. Macleod. Louping-ill in man: a forgotten disease. *J Infect* 23:241-249, 1991.

Gao, G.F., W.R. Jiang, M.H. Hussain *et al.* Sequencing and antigenic studies of a Norwegian virus isolated from encephalomyelitic sheep confirm the existence of louping ill virus outside Great Britain and Ireland. *J Gen Virol* 74:109-114, 1993.

Goldblum, M. Group B arthropod-borne viral diseases. En: van der Hoeden, J., ed. *Zoonoses*. Amsterdam: Elsevier; 1964.

Gordon, W.S. Louping-ill in animals and in man. En: Graham-Jones, O., ed. *Some Diseases of Animals Communicable to Man in Britain: Proceedings of a Symposium Organized by the British Veterinary Association and the British Small Animal Veterinary Association, London, June 1966*. Oxford: Pergamon Press; 1968.

Gordon Smith, C.E., M.G.R. Varma, D. McMahon. Isolation of louping-ill virus from small mammals in Ayrshire. *Nature* 203:992-993, 1964.

Jensen, R. *Diseases of Sheep*. Philadelphia: Lea and Febiger; 1974.

Karabatsos, N., ed. *International Catalogue of Arboviruses Including Certain Other Viruses of Vertebrates*. 3rd ed. San Antonio: American Society for Tropical Medicine and Hygiene; 1985.

Martin, W.B. Virus diseases of sheep and goats. En: Gibbs, E.P., ed. *Virus Diseases of Food Animals: A World Geography of Epidemiology and Control*. Vol.1. London, New York: Academic Press; 1981.

Reid, H.W., J.S. Duncan, J.D. Phillips, R. Moss, A. Watson. Studies on louping-ill virus (Flavivirus group) in wild red grouse (*Lagopus lagopus scoticus*). *J Hyg (Lond)* 81:321-329, 1978.

Reid, H.W., I. Pow. Excretion of louping-ill virus in ewes' milk. *Vet Rec* 117:470, 1985.

Ross, C.A. Louping-ill in man. En: Graham-Jones, O., ed. *Some Diseases of Animals Communicable to Man in Britain: Proceedings of a Symposium Organized by the British Veterinary Association and the British Small Animal Veterinary Association, London, June 1966*. Oxford: Pergamon Press; 1968.

Smith, C.E., M.G. Varma. Louping-ill. En: Beran, G.W., (Section Ed.). *CRC Handbook Series in Zoonoses*. Section B, Vol. 1. Boca Raton: CRC Press; 1981.

Stamp, J.T. Some viral diseases of sheep. En: Food and Agriculture Organization, Office International des Epizooties. *International Conference on Sheep Diseases*. Rome: FAO, OIE; 1966.

Timoney, P.J. Recovery of louping ill virus from the red grouse in Ireland. *Brit Vet J* 128:19-23, 1972.

ENCEFALOMIOCARDITIS

CIE-10 B33.8 Otras enfermedades virales especificadas

Sinonimia. Enfermedad Columbia–SK, meningo–encefalomielitis, infección por virus MM, fiebre de tres días.

Etiología. Virus de la encefalomiocarditis (EMC) de genoma ARN monocatenario, perteneciente al género *Cardiovirus* de la familia Picornaviridae. Los virus de la familia Picornaviridae tienen un diámetro de 25 a 30 nm y cápside de simetría icosaédrica, sin envoltura. A esta familia pertenecen también los enterovirus, rinovirus, aftovirus (agente de la fiebre aftosa) y hepatovirus.

Distribución geográfica. El virus es ubicuo y se ha aislado en África del Sur, Alemania, Australia, Bélgica, Brasil, Canadá, la antigua Checoslovaquia, Colombia, Cuba, Estados Unidos de América, Reino Unido, Grecia, India, Italia, Nueva Zelanda, Países Bajos, Panamá, Suriname y Uganda.

Presentación en el hombre. Rara. Además de los casos esporádicos, en 1945–1946 se registró un brote epidémico entre las tropas estadounidenses en Filipinas (“fiebre de tres días”). El diagnóstico se basó en que una parte (38,6%) de 44 sueros de soldados convalecientes examinados resultaron positivos a la prueba de neutralización del virus EMC.

El virus se aisló de niños en Alemania y los Países Bajos, y de un laboratorista en Uganda.

En estudios de neutralización realizados con sueros humanos de varias regiones del mundo, se ha demostrado la presencia de anticuerpos para el virus EMC en 1 a 33,9% de los niños y en 3,2 a 50,6% de los adultos. Este hecho indica que la infección por el virus es común y que la mayor parte de los casos de infección transcurren de modo asintomático o no se reconocen (Tesh, 1978). En la población humana de los Estados Unidos la seroprevalencia varía entre 3,5% (33/947) y 19,8% (26/131) (Zimmerman *et al.*, 1991).

Presentación en los animales. El virus EMC tiene múltiples huéspedes animales y se ha aislado de diferentes especies de roedores y monos, así como de mangostas, mapaches, caballos, bovinos, cerdos, elefantes y varias especies de aves silvestres.

En Australia, Cuba, Estados Unidos (Florida), Panamá y Nueva Zelanda se han presentado brotes epizooticos entre cerdos, con apreciable mortalidad. En Cuba, en el período 1975–1981 la enfermedad en los cerdos se registró en nueve provincias, con alta morbilidad y letalidad (Ramos *et al.*, 1983).

En el estado de Iowa, Estados Unidos, se examinaron por la prueba de seroneutralización 2.614 cerdos procedentes de 104 piaras; se encontró que el 89,4% de las piaras tenían uno o más reaccionantes y la seroprevalencia era de 13,8% entre los reproductores y de 8,5% entre los cerdos para la venta (Zimmerman *et al.*, 1991). En Italia se encontró una seroprevalencia de 6,9% entre los 635 cerdos examinados de 42 piaras (Gualandi *et al.*, 1989). La amplia difusión de la infección manifiesta la alta prevalencia serológica encontrada en otros países.

La enfermedad en el hombre. La sintomatología es variable. En 14 casos de la enfermedad en niños se observó fiebre y afección del sistema nervioso central, con pleocitosis linfocitaria y, en algunos casos, parálisis. Durante el brote que se pre-

sentó entre las tropas estadounidenses en Filipinas, la enfermedad se manifestó por una instalación brusca, cefalalgia intensa y fiebre que duró de 2 a 3 días. Otros síntomas observados con frecuencia consistieron en faringitis, rigidez de la nuca y trastornos en los reflejos. La pleocitosis fue constante. Todos los pacientes se recuperaron sin secuelas en 4 ó 5 días.

En contraste con la enfermedad en los cerdos, en el hombre no se observa miocarditis.

La enfermedad en los animales. La especie animal más afectada es la porcina, en la que la enfermedad se caracteriza por una muerte súbita, sin signos prodrómicos. Además, la enfermedad puede presentarse en una forma menos aguda con manifestaciones clínicas variables, tales como fiebre, anorexia y parálisis progresiva. La mayor parte de las muertes en cerdos se observa en lechones de 3 a 20 semanas de edad. Las lesiones anatomopatológicas consisten en hidrotórax, hidropericarditis, lesiones del miocardio y ascitis. El músculo cardíaco es pálido, con pequeños focos blancos o amarillentos. En el examen histopatológico se observa degeneración de las fibras del miocardio. Se puede encontrar también meningitis y algunas áreas de degeneración de las neuronas (Murnane, 1981). En una epizootia que afectó 22 propiedades en Australia en 1970 y en la que murieron 277 cerdos, la lesión predominante fue una necrosis focal o difusa del miocardio, especialmente pronunciada en el ventrículo derecho, que correspondía a las áreas pálidas del músculo que se observaban en la necropsia. En uno de los brotes murieron 42 de los 57 animales de la piara. En los brotes que hubo en Cuba la mortalidad varió de 6,6 a 47,7% en las diferentes unidades de explotación (Lavicka *et al.*, cit. por Gómez *et al.*, 1982).

Otra manifestación clínica importante son las alteraciones en la reproducción, tales como muerte embrionaria temprana, momificación de fetos y natimortandad. En un brote registrado en Nueva Gales del Sur, Australia, en una piara de 135 cerdas, 17% de ellas parieron durante los meses de agosto y septiembre y tuvieron 69 fetos momificados, con un promedio de tres por camada. De 9 de las 23 hembras, nacieron lechones a término muertos y lechones vivos. Seis fetos que murieron cerca del término de la gestación tenían necrosis multifocal del miocardio (Links *et al.*, 1986). En un brote en cuatro establecimientos porcinos de Quebec, Canadá, el cuadro clínico prevalente fue de fallas reproductivas en las cerdas y deficiencia respiratoria en lechones lactantes y destetados. En la necropsia las lesiones estaban limitadas a los pulmones y consistían de congestión y diferentes grados de edema pulmonar. La histopatología mostraba lesiones de una neumonía, de intersticial a proliferativa. Los autores sugieren que podría existir en los cerdos una variante neuotrópica del virus EMC (Dea *et al.*, 1991). En varios países se ha descrito la enfermedad y muerte de primates no humanos.

La enfermedad en los bovinos y en los monos se caracteriza también por lesiones del miocardio; en estos últimos se ha observado además una leve encefalitis. En un brote en una colonia de 3.060 babuinos que duró nueve meses, hubo aproximadamente 80 muertes. La enfermedad afectó animales de un día a 22 años. La muerte súbita fue frecuente. Los signos más comunes fueron de dificultad respiratoria asociada a una deficiencia cardíaca aguda. La lesión histológica más significativa fue una miocarditis necrotizante, no supurativa. Asimismo se pudo comprobar infección placentaria y pérdida de fetos (Hubbard *et al.*, 1992).

Los ratones y hámsters infectados de modo experimental se enferman con signos de encefalitis y mueren. La miocarditis es frecuente.

Fuente de infección y modo de transmisión. Aún no se ha aclarado la historia natural del virus de la EMC. El agente se ha aislado de un gran número de especies de mamíferos y aves silvestres. Se ha señalado a los roedores, ratas y ratones, como el principal reservorio del virus, y se ha indicado que la transmisión entre ellos y a otros vertebrados se haría por vía oral. Esta hipótesis se basa sobre las altas tasas de serorreaccionantes entre los roedores y el gran número de aislamientos. Sin embargo, se argumenta que podría tratarse de un sesgo estadístico, ya que no se ha realizado un muestreo en la misma cantidad en otras especies animales. También son contradictorias las experiencias de diferentes investigadores sobre la portación intestinal del virus en los roedores y su transmisión por contacto. Si bien el virus pudo aislarse de las heces de roedores, cerdos y personas, la transmisión por contacto solo se pudo demostrar en pocas ocasiones. Algunos investigadores dudan de la capacidad de los roedores como reservorio, ya que podrían ser simplemente indicadores de la actividad vírica (Tesh y Wallace, 1978). Gran parte de los brotes estaban acompañados de plagas de ratas o ratones.

El virus se aisló también de varias especies de mosquitos en Brasil, los Estados Unidos y Uganda, y de garrapatas en la India. Sin embargo, no hay pruebas de que la infección sea transmitida por artrópodos.

Es probable que el modo de transmisión sea por vía oral, dada la susceptibilidad de muchas especies de infectarse por esta vía (Tesh y Wallace, 1978).

La cantidad de virus en los tejidos de los roedores es mucho más alta que en las materias fecales y es posible que los cerdos se infecten al ingerir cadáveres de roedores. Pero esto tampoco explicaría el mecanismo de los brotes con gran número de animales afectados, a menos que las heces de cerdos adultos que se infectan sin enfermarse sirvieran de fuente de infección para los lechones. Sin embargo, en experimentos realizados en Australia al infectar lechones de 6 a 8 semanas de edad, se logró transmitir la infección por vía oral con altas dosis del virus, pero no se pudo transmitir la infección a los contactos, a pesar de mantener las heces en las jaulas (Littlejohns y Acland, 1975). Por consiguiente, aún no se sabe con certeza qué especie animal es el reservorio que mantiene el virus en la naturaleza, cuáles son las fuentes de infección y en qué circunstancias se originan los brotes en los cerdos, o se han originado los casos humanos. Puesto que el virus está difundido en la naturaleza, se plantea el interrogante de por qué los brotes en cerdos no son más frecuentes o no se presentan en otras zonas y por qué no hay más casos humanos.

El hombre solo contrae la infección de modo ocasional, quizás por vía oral, pero aún se desconoce la fuente.

Diagnóstico. El virus puede aislarse del suero y del líquido cefalorraquídeo de los pacientes al principio de la enfermedad, por inoculación intracerebral en ratones, huevos embrionados o cultivos celulares (BHK-21, VERO y HeLa). El diagnóstico serológico se efectúa mediante las pruebas de neutralización y de hemaglutinación-inhibición, con muestras de sangre obtenidas durante la fase aguda y la convalecencia. Dado el carácter pantrópico del virus, se le puede aislar de muchos órganos (corazón, bazo, cerebro, pulmones, intestinos, ganglios) de animales domésticos y silvestres, muertos o sacrificados. El órgano de selección es el corazón. El virus también se ha aislado de materias fecales de cerdos y de ratas.

Control. En Florida, Estados Unidos, donde se han presentado más brotes en los cerdos se considera necesario de contar con una vacuna para esa especie. Se ha elaborado una vacuna inactivada con adyuvante que da buenos títulos de anticuerpos, pero cuya eficacia en la protección durante un brote queda aún por evaluarse. Se recomienda controlar los roedores y no introducir animales de piaras infectadas (Joo, 1992).

Los pocos casos humanos registrados y las lagunas que existen en la epidemiología de la enfermedad no justifican ni permiten adoptar medidas de control para la protección humana.

Bibliografía

Acland, H.M., I.R. Littlejohns. Encephalomyocarditis virus infection of pigs. 1. An outbreak in New South Wales. *Aust Vet J* 51:409-415, 1975.

Andrewes, C.H. *Viruses of Vertebrates*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1964.

Dea, S., R. Bilodeau, R. Sauvageau, G.P. Martineau. Outbreaks in Quebec pig farms of respiratory and reproductive problems associated with encephalomyocarditis virus. *J Vet Diagn Invest* 3:275-282, 1991.

Gainer, J.H. Encephalomyocarditis virus infections in Florida, 1960-1966. *J Am Vet Med Ass* 151:421-425, 1967.

Gainer, J.H., J.R. Sandefur, W.J. Bigler. High mortality in a Florida swine herd infected with encephalomyocarditis virus. An accompanying epizootiological survey. *Cornell Vet* 58:31-47, 1968.

Gómez, L., M. Lorenzo, J.R. Ramos, M.J. Luya, D. Mayo, T. Giral. Aislamiento del virus de la encefalomiocarditis en una cerda y su feto. *Rev Cub Cienc Vet* 13:21-24, 1982.

Gualandi, G.L., G. Cammi, G. Cardetti. A serologic survey of encephalomyocarditis virus infection in pigs in Italy. *Microbiologica* 12:129-132, 1989.

Hubbard, G.B., K.F. Soike, T.M. Butler *et al.* An encephalomyocarditis virus epizootic in a baboon colony. *Lab Animal Sci* 42:233-239, 1992.

Joo, H.S. Encephalomyocarditis virus. En: Leeman, A.D., B.E. Straw, W.L. Mengeling, S. D'Allaire, D.J. Taylor, eds. *Diseases of Swine*. 7th ed. Ames: Iowa State University Press; 1992.

Lennette, E.H., N.J. Schmidt. *Diagnostic Procedures for Viral and Rickettsial Infections*. 4th ed. New York: American Public Health Association; 1969.

Links, I.J., R.J. Whittington, D.J. Kennedy, A. Grewal, A.J. Sharrock. An association between encephalomyocarditis virus infection and reproductive failure in pigs. *Aust Vet J* 63:150-152, 1986.

Littlejohns, I.R., H.M. Acland. Encephalomyocarditis virus infection of pigs. 2. Experimental disease. *Aust Vet J* 51:416-422, 1975.

Murmane, T.G. Encephalomyocarditis. En: Beran, G.W., ed. Section B. *CRC Handbook Series in Zoonoses*. Vol. 1. Boca Raton: CRC Press; 1981.

Ramos, J.R., L. Gómez, M. Mayo, G. Sánchez. Infecciones causadas por el virus de la encefalomiocarditis en cerdos y otras especies en Cuba, durante los años 1975-1981. *Rev Cub Cienc Vet* 14:71-77, 1983.

Rhodes, A.J., C.E. van Rooyen. *Textbook of Virology for Students and Practitioners of Medicine*. 4th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1962.

Tesh, R.B. The prevalence of encephalomyocarditis virus neutralizing antibodies among various human populations. *Am J Trop Med Hyg* 27:144-149, 1978.

Tesh, R.B., G.D. Wallace. Observations on the natural history of encephalomyocarditis virus. *Am J Trop Med Hyg* 27:133-143, 1978.

Warren, J. Encephalomyocarditis viruses. En: Horsfall, F.L., I. Tamm, eds. *Viral and Rickettsial Infections of Man*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott; 1965.

Zimmerman, J.J., W.J. Owen, H.T. Hill, G.W. Beran. Seroprevalence of antibodies against encephalomyocarditis virus in swine of Iowa. *J Am Vet Med Assoc* 199:1737-1741, 1991.

ENCEFALOPATÍAS ESPONGIFORMES DE LOS ANIMALES Y DEL HOMBRE

CIE-10 A81 Infecciones del sistema nervioso central por virus lento

El estudio de las encefalopatías espongiformes subagudas transmisibles resulta de gran interés desde el punto de vista de la patología comparada, la etiología y la epidemiología. Este grupo de enfermedades del hombre y de los animales se caracteriza por la ausencia de lesiones inflamatorias, histopatología similar del sistema nervioso central, agentes etiológicos similares (aún no bien caracterizados) y un período de incubación inusualmente prolongado. La primera enfermedad que se conoció, la mejor estudiada y que sirvió de modelo y prototipo para las otras del grupo, es la enfermedad trotona o prurigo lumbar de los ovinos y caprinos, mejor conocida con el nombre inglés de "scrapie". El estudio del scrapie sirvió de base para el mejor conocimiento de la encefalopatía transmisible de los visones y la enfermedad crónica caquectizante de los ciervos, como también de tres enfermedades similares del hombre: el kuru, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) y el síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS). Desde 1986 se ha presentado otra enfermedad de los animales, económicamente más importante que las anteriores: la encefalopatía espongiforme bovina.

La enfermedad en los animales, tanto natural como experimental, puede servir como modelo para las enfermedades humanas; se ha sugerido que los agentes de todas estas enfermedades, tan estrechamente relacionados, podrían ser cepas de un mismo agente que se han modificado por adaptación a los diferentes huéspedes (Gajdusek, 1977). Tal tesis se plantea sobre la base de que el agente del scrapie pasado por primates no humanos sufre una alteración en su espectro de huéspedes y no produce enfermedad en los huéspedes originales (los ovinos y caprinos). Dichas enfermedades se caracterizan, además, por un período largo de incubación y también por un curso clínico prolongado que inevitablemente termina en la muerte.

Todas las encefalitis espongiformes del hombre y de los animales presentan lesiones cerebrales similares, que se caracterizan por una astrocitosis sin inflamación. En la lesión más distintiva aparecen dentro del neuropilo vacuolas de diferentes tamaños que dan al órgano el aspecto espongiforme (Tuler, 1991).

Tanto el scrapie como las encefalitis espongiformes del hombre no son solamente transmisibles, sino que también tienen un determinante genético. Una prueba al respecto es la diferencia en la susceptibilidad de las distintas razas ovinas (Brown et al., 1991).

Otro carácter común y de valor diagnóstico son las fibrillas (SAF: scrapie associated fibrils), que se visualizan por microscopia electrónica, tratando el tejido cerebral afectado con detergentes y usando una coloración negativa.

Sinonimia. Encefalopatías espongiformes subagudas; amiloidosis infecciosa; encefalopatías degenerativas por virus lentos no convencionales; enfermedades priónicas.

Etiología. El agente etiológico no se ha aislado ni individualizado. Algunas características se conocen indirectamente: a) es filtrable por filtros bacteriológicos; b) es transmisible por inoculación a los animales de laboratorio y domésticos; c) es resis-

tente a altas temperaturas, rayos ultravioleta y muchos agentes químicos. Para destruir su capacidad infecciosa es necesario destruir la membrana celular, a la cual se adhiere fuertemente. Con respecto a la naturaleza del agente se han propuesto las siguientes hipótesis alternativas:

- 1) Virus no convencional, que tendría un diámetro de 25 nm según unos, o de 30 a 50 nm según otros. Hasta ahora no se ha visualizado por microscopía electrónica una estructura que se asemeje a un virión. Varios de sus caracteres difieren de los de virus conocidos; no producen anticuerpos específicos, no causan inflamación en el tejido nervioso, son inusualmente resistentes a los agentes físicos.
- 2) “Virino”, término acuñado para explicar que la proteína necesaria para proteger el genoma está codificada por el huésped, ya que el agente podría ser demasiado pequeño para hacerlo. De esta manera se explicaría también la falta de respuesta inmunitaria, ya que no habría antígenos extraños al huésped (Kimberlin, 1992).
- 3) Viroide, que es un virus ARN monocatenario, sin cápside, de tamaño muy pequeño, patógeno para algunas plantas (esta hipótesis está actualmente descartada).
- 4) Prion, término acuñado por Prusiner (1982). Esta hipótesis es la que tiene más defensores. En la década de 1990 se obtuvo información abundante sobre las propiedades biológicas, físicas y genéticas de la proteína prion (PrP) que es codificada por el huésped y no por el agente. Esta proteína —también denominada PrPc (c: célula)— es sensible a la proteasa y es el producto normal codificado por un gen del huésped. Después de la infección se origina una proteína específica para el scrapie, denominada PrPsc (sc: scrapie) (Prusiner, 1992; Oesch *et al.*, 1991); esta proteína, que es resistente a la proteasa, sería la partícula infectante del scrapie, o al menos su mayor componente. PrPsc se acumula en el cerebro de los animales con el scrapie. El mecanismo de la replicación del agente no se conoce por ahora.

El agente infectante de las encefalopatías espongiformes sufre variaciones y mutaciones, lo que indicaría la presencia de un genoma. No se ha encontrado un ácido nucleico específico para el scrapie, a pesar de una intensa búsqueda por muchos investigadores (Prusiner, 1992). Los que suscriben la hipótesis del prion necesitan demostrar el mecanismo de variación y mutación del agente del scrapie en una proteína normal, modificada postranslacionalmente¹ (Kimberlin, 1992).

ENFERMEDADES DE LOS ANIMALES

1. Scrapie

Sinonimia. Trotona, prurigo lumbar, paraplejía enzoótica ovina, rida (Islandia).

Distribución geográfica y prevalencia. La enfermedad se ha diagnosticado en Alemania, Canadá, Chipre, Estados Unidos de América, Francia, India, Irlanda, Islandia, Italia, Noruega, el Reino Unido, Suecia y Yemen. Con la importación de

¹ En genética, la translación es la formación de una cadena polipéptida en una secuencia de un aminoácido específico, por codificación de un ARN mensajero.

ovinos británicos, también se introdujo en Australia, Kenya y Sudáfrica, pero el oportuno diagnóstico y sacrificio de los animales afectados permitió erradicar la infección (Eklund y Hadlow, 1981). La enfermedad también se diagnosticó en una oveja en Rio Grande do Sul, Brasil (Fernández *et al.*, 1978). La distribución global de la enfermedad aún no se ha definido por completo, aunque se han registrado brotes también en Austria, Bélgica, antigua Checoslovaquia, Colombia, Emiratos Árabes Unidos, Líbano, Países Bajos, Somalia y Suiza. En España la infección está limitada a Aragón (Detwiler, 1992). La enfermedad se da en ovinos, caprinos y musmones (*Ovis musimon*).

En el Reino Unido la raza ovina más afectada es la Suffolk, al igual que en los Estados Unidos. Esto puede deberse a una predisposición genética de la raza, a la cepa del agente (biotipo introducido desde el Reino Unido) o también a las medidas de control establecidas, que han impedido la extensión de la infección a otras razas. En algunas líneas particulares de Suffolk, puede resultar afectado hasta el 50% de los ovinos. En los Estados Unidos, solo en 11 estados no se registraron casos del scrapie. En total fueron 460 los hatos infectados y la tasa de letalidad promedio fue de 5%. De los 460 hatos infectados, 340 eran de raza Suffolk; de las otras nueve razas, los ovinos Cheviot y Hampshire fueron las víctimas más afectadas. El scrapie, que se consideraba una enfermedad menor, cobró nueva importancia con la emergencia de la encefalopatía espongiiforme bovina (EEB) en el Reino Unido (ver más adelante) (Gloyd, 1990). La muerte por el scrapie se presenta en ovinos de 30 a 50 meses de edad (Eklund y Hadlow, 1981). En otros países afectados —fuera de los Estados Unidos, Islandia y el Reino Unido— la mayoría de los hatos están libres de infección o bien la incidencia es insignificante, pero en algunos establecimientos la enfermedad constituye un importante problema económico ya que mueren de 10 a 15% de los animales afectados (Stamp, 1980). Es muy difícil conocer la prevalencia de la infección, ya que no se dispone de pruebas serológicas al respecto. Islandia tiene un programa activo de vigilancia, con el fin de poder erradicar la infección de sus hatos ovinos. Desde 1978, en los mataderos se han examinado histológicamente de 10.000 a 15.000 muestras de cerebro anualmente. En 10% de los animales clínicamente normales pertenecientes a hatos muy infectados se pudo comprobar una vacuolización neuronal simétrica; además, se detectaron 15 hatos infectados antes de que aparecieran casos clínicos (Detwiler, 1992).

En una encuesta realizada en el Reino Unido para conocer la prevalencia del scrapie en los hatos ovinos lecheros, se encontró que el 17% de los animales tenían la enfermedad. La prevalencia promedio fue de 0,31 en 1987 y 0,5 en 1988 (Morgan y Nichols, 1991).

La enfermedad en ovinos y caprinos. El scrapie es sobre todo una enfermedad de los ovinos, pero en ocasiones puede afectar a los caprinos que comparten el pastoreo. El período de incubación es muy largo y su duración se estima en 1 a 4 años para la infección natural. Dicho período se rige genéticamente por un gen que parece idéntico al que codifica el PrP. Se demostró experimentalmente en ratones que este gen tiene un efecto significativo en el tiempo de incubación del scrapie en ratones (Aiken y Marsh, 1990). La enfermedad se instala en forma insidiosa. Los animales afectados se muestran más excitables y se observan temblores ligeros de la cabeza y el cuello, que han dado origen al nombre francés de “maladie tremblante”. El síntoma más notorio, y el que suele advertirse en primer término, es el intenso prurigo

que acomete a los animales enfermos. El prurigo se inicia en la parte lumbar (“prurigo lumbar”) y puede extenderse a otras áreas. La intensa comezón obliga al animal a restregarse contra los alambrados u otros objetos y a morderse los flancos y las extremidades. La pérdida de lana puede extenderse a otras áreas. En los períodos avanzados, el animal se encuentra emaciado. Los trastornos motores y la incoordinación son frecuentes. La enfermedad puede durar desde varias semanas hasta varios meses y en general termina en la muerte.

En la necropsia no se encuentran otras lesiones macroscópicas que las abrasiones de la piel debidas al intenso frotamiento. En la histopatología se advierte una encefalopatía espongiiforme, hipertrofia de los astrocitos, y degeneración y vacuolización de las neuronas. Las lesiones más pronunciadas se encuentran en la corteza cerebelar, médula oblonga, puente de Varolio, mesencéfalo, diencéfalo y cuerpo estriado, en tanto que la corteza cerebral raramente resulta afectada (Eklund y Hadlow, 1981).

Fuente de infección y modo de transmisión. Hay una predisposición genética clara en los ovinos que, en alguna medida, controla su susceptibilidad a la enfermedad. De modo experimental, por selección genética se ha podido obtener líneas de alta y de baja susceptibilidad al agente del scrapie, como también demostrar que la respuesta a la infección está controlada por un solo gen y que el alelo que confiere la susceptibilidad es dominante (Kimberlin, 1981). Además, se comprobó que el agente del scrapie no es uniforme y que hay diferencias de virulencia y patogenicidad entre distintas cepas y subpoblaciones, que podrían determinar el curso de la enfermedad, e incluso la potencialidad de establecerse en ciertas razas o líneas genéticas.

De especial interés es la comprobación de que el agente del scrapie se multiplica lentamente durante el largo período de incubación en el tejido linforreticular, antes de invadir el sistema nervioso central. Asimismo, se demostró que el agente es detectable en primer término en el tracto intestinal, antes de progresar a los ganglios regionales, bazo y sistema nervioso central (Hadlow *et al.*, 1982); esto indicaría que los ovinos se infectarían por vía oral. De modo experimental se pudieron infectar ovinos por vía oral, por escarificación y por vía conjuntival. El agente se encuentra en muchos tejidos, y en gran número en las envolturas fetales. Por consiguiente, es muy probable que los ovinos puedan contraer la infección en pastoreos contaminados, puesto que el agente, o parte de su población, es muy resistente a los factores ambientales. En Islandia se han despoblado fincas infectadas y se mantuvieron sin animales de 1 a 3 años, pero al repoblarlas con ovinos de fincas libres, estos adquirieron la infección en los años subsiguientes, lo cual indica que el agente puede sobrevivir largo tiempo en el ambiente (Kimberlin, 1981). Para aclarar, al menos en parte, la transmisión de la madre a su progenie, se hizo un estudio de transmisión materna por transferencia embrionaria. Las ovejas donantes fueron infectadas experimentalmente con el scrapie, e inseminadas artificialmente seis meses después con semen de un carnero libre de la enfermedad. Los embriones se retiraron 5 a 6 días después de la inseminación y sin lavar se transfirieron a ovejas por laparoscopia. Las ovejas recipientes se seleccionaron genéticamente por su susceptibilidad muy baja al scrapie. Seis de los 26 corderos nacidos de las madres recipientes se enfermaron de scrapie (Foster *et al.*, 1992).

Animales puestos en cohabitación o en un ambiente infectado han contraído la enfermedad de ovinos infectados. Las parideras de los establecimientos ganaderos

son lugares de alto riesgo para ovejas no infectadas, por estar en contacto con placentas y fluidos fetales de animales infectados. La transmisión del agente etiológico puede ser de la madre a su progenie, como también a otros ovinos o caprinos que están en la proximidad de la parturienta. Otro factor importante es el tiempo que los corderitos o cabritos quedan con la madre infectada. Los estudios al respecto demuestran que mientras más tiempo se quedan con ella, más expuestos están a la infección.

Según datos del Reino Unido, la mayor parte de los casos clínicos se presentan en los ovinos de 2 a 4 años de edad.

Hasta el presente no se conocen casos humanos contraídos de ovinos o caprinos (Detwiler, 1992). La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, una de las encefalopatías espongiiformes humanas, tiene la misma presentación en Australasia, donde no hay scrapie como en los Estados Unidos o Europa. En Islandia, donde la prevalencia de la enfermedad ovina es muy alta y el consumo de productos de origen ovino es muy popular, la incidencia de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob es menor que el promedio mundial (Sigurdarson, 1991). También se ha sugerido, pero no comprobado, que el hombre podría adquirir la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob por ingestión de tejidos de ovinos infectados por el agente del scrapie.

Diagnóstico. El diagnóstico se basa sobre todo en la histopatología de tejido del sistema nervioso central y, si es necesario, en la inoculación animal. La infección se puede reproducir en ratones (con un período mínimo de incubación de 100 días) o hámsters (con un período de incubación de 50 días). Hasta ahora, no se han podido detectar anticuerpos contra el agente y, por lo tanto, no se dispone de pruebas serológicas para el diagnóstico (Stamp, 1980; Marsh, 1983).

Control. En los países libres de la infección se debe prohibir la importación de animales provenientes de países con scrapie. Australia pudo librarse del scrapie por el diagnóstico temprano y el sacrificio de los animales importados, su progenie y contactos. En las áreas endémicas, se puede reducir la infección y su propagación mediante el sacrificio de los animales de las fincas afectadas. La erradicación es difícil de lograr, debido a la resistencia del agente a los factores ambientales.

2. Encefalopatía transmisible de los visones

Esta es una enfermedad rara, que se presenta en establecimientos donde se alimentan los visones con órganos y tejidos de ovejas. Hubo brotes de la enfermedad en Alemania (antigua República Democrática Alemana), Canadá, Estados Unidos, Finlandia y Rusia. El último brote fue en 1985 en Wisconsin, Estados Unidos, y parece haberse originado por alimentar a los visones con carne vacuna; eso implicaría que la infección existía en algunos bovinos (Marsh y Hadlow, 1992), lo que no se ha comprobado hasta ahora en ese país. Algunos de los brotes causaron una alta tasa de mortalidad entre los adultos. Los visones pueden infectarse experimentalmente, por vía oral, pero el período de incubación es mucho más largo que el estimado para la infección natural (de 7 a 12 meses). La infección también puede transmitirse, como se ha demostrado en forma experimental, por mordeduras de uno a otro visón, en especial cuando se les suministra el alimento (Kimberlin, 1981).

Esta enfermedad resulta de interés porque demuestra que la infección por el agente del scrapie, o uno similar, puede presentarse en carnívoros y que la barrera

de especie no es estricta. Es probable que al cruzar dicha barrera resulte seleccionada una subpoblación del agente que puede multiplicarse en el nuevo huésped. La infección natural solo se transmite por alimentos y no se conocen casos de transmisión de animal a animal.

La enfermedad es de un inicio insidioso, como en el scrapie. Los primeros cambios en la conducta consisten en hiperexcitabilidad, hiperestesia y una agresividad aumentada. Después de unos días o una semana se nota inestabilidad en las patas traseras. A medida que progresa la enfermedad se acentúa la inestabilidad, que empieza a afectar también a las delanteras. En las últimas etapas de la enfermedad, el animal es víctima de una compulsiva automutilación. La enfermedad es siempre mortal (Marsh y Hadlow, 1992).

El agente de la encefalopatía de los visones puede ser transmitido a hámsters, primates no humanos y muchas otras especies animales (Marsh y Hadlow, 1992).

3. Enfermedad crónica caquetizante de los ciervos

En 1967 se reconoció un síndrome con una patología similar al scrapie en rumiantes no domésticos de la familia Cervidae (*Odocoileus hemonius hemonius* y *Cervus elaphus nelsoni*). Los casos se diagnosticaron en cuatro campos para la investigación de animales silvestres en Colorado y Wyoming, Estados Unidos. Entre 1970 y 1981, el 90% de 60 ciervos que estuvieron en uno de los campos (Fort Collins) durante dos o más años desarrollaron el síndrome caquetizante y murieron o fueron sometidos a eutanasia. La morbilidad y la mortalidad fueron similares en los otros campos, donde hubo menos ciervos. Se ha observado también la enfermedad en algunos cérvidos de vida libre en la proximidad de los campos de los animales cautivos. Sin embargo, los bovinos domésticos que fueron puestos en contacto con los cérvidos afectados no contrajeron la infección. Los signos clínicos observados en ciervos adultos consistieron en alteraciones del comportamiento, pérdida progresiva de peso y muerte en 2 semanas a 8 meses. Las lesiones histopatológicas del sistema nervioso central fueron idénticas a las del scrapie. En forma experimental, la infección se transmitió por vía intracerebral a hurones y monos ardilla (*Saimiri sciureus*), visones (*Mustela vison*), otros ciervos y una cabra doméstica. La infección se transmitió a otras especies animales silvestres que vivían en la proximidad de los ciervos. La enfermedad natural también se ha reconocido en otra especie, *Cervus canadensis* (Marsh, 1983). La transmisión de ciervo a ciervo probablemente es por vía vertical y horizontal.

Esta enfermedad es diferente de la que se presentó en los parques zoológicos de Inglaterra, que afectó a cinco especies de antílopes (familia Bovidae) y que tuvo el mismo origen que los casos de encefalopatía espongiiforme bovina, es decir suplementos proteicos de la ración contaminados por el agente del scrapie (Williams y Young, 1992).

4. Encefalopatía espongiiforme bovina

Sinonimia. Enfermedad de las vacas locas.

Presentación y distribución geográfica. La encefalopatía espongiiforme bovina (EEB) se diagnosticó por primera vez en Inglaterra en noviembre de 1986, cuando dio lugar a una de las epizootias más devastadoras. Los estudios epidemiológicos

indicaban que era una epizootia de una fuente común, y que un pequeño número de casos ya habían aparecido en abril de 1985.

En junio de 1988 se declaró la notificación obligatoria de los casos de EEB en el Reino Unido. En 1989, después de un año de declaración obligatoria, se registraron más de 7.000 casos; a fines de 1990 había ya 20.000 casos y en 1994 llegaron a más de 92.000 (OMS, 1994).

Al 21 de noviembre de 2001, se habían notificado 181.368 casos en el Reino Unido (178.194 en Inglaterra; 1.890 en Irlanda del Norte; 698 en Guernsey; 437 en la Isla de Hombro y 149 en Jersey) (OIE, 2001a). También se han notificado casos en Alemania (138), Austria (1), Bélgica (65), Dinamarca (8), Eslovaquia (5), Eslovenia (1), España (106), Finlandia (1), Francia (515), Grecia (1), Irlanda (875), Italia (54), Japón (3), Liechtenstein (2), Luxemburgo (1), los Países Bajos (30), Portugal (628), la República Checa (2) y Suiza (413) (OIE, 2001b). Los casos importados se han notificado en el Canadá (1), las Islas Malvinas (1) y Omán (2) (OIE, 2001c). Se dice que la importación de la carne y el suplemento alimentario de harina de huesos del Reino Unido ha contribuido a la propagación geográfica de la enfermedad.

La enfermedad en los bovinos. La sintomatología nerviosa consiste en cambios en el estado mental y el comportamiento que se expresan por aprensión y excitación, mirada fija y dorso encorvado. En 93% de los casos se han observado anomalías posturales y disfunciones locomotoras, con ataxia posterior, temores y caídas.

En 95% de los casos hay cambios en la sensibilidad, con hiperestesia al tacto y al sonido. Una diferencia notable entre los síntomas neurológicos del scrapie y de EEB es la falta de prurigo en los bovinos, pero en lo demás son muy similares. También se puede observar pérdidas de peso y reducción de la producción de leche. La enfermedad es progresiva y mortal. El desarrollo de la enfermedad puede ser desde menos de dos semanas hasta un año, con promedio de 1 a 2 meses (Kimberlin, 1992). El tiempo de incubación puede ser desde dos años y medio hasta ocho años o más.

La enfermedad en el Reino Unido atacó principalmente al ganado lechero, con una frecuencia 10 veces mayor que al ganado de carne.

Fuente de infección y modo de transmisión. La epizootia de 1986 fue típicamente de una fuente común, en la que todos los animales afectados fueron casos índices, sin que hubiera casos secundarios de transmisión. El único factor común encontrado en los diferentes establecimientos afectados fue la ración. Las lesiones cerebrales eran similares a las que se encuentran en el scrapie. Esta enfermedad de los ovinos data de varios siglos en el Reino Unido y está muy extendida. Todo apuntaba al scrapie como la fuente primaria de la infección y pronto se demostró que los suplementos alimentarios de harina de carne y de huesos, que se suministraban sobre todo al ganado lechero, eran en gran parte confeccionados con vísceras de ovinos infectados, muertos o sacrificados (Wilesmith *et al.*, 1988). Se estima que la exposición al agente se inició en 1981–1982 y que la mayoría de las vacas se infectaron cuando eran terneras. Este hecho planteó un cuestionamiento sobre la abrupta aparición de EEB, ya que el uso de suplementos proteicos de procedencia ovina o bovina data de mucho más tiempo. Un factor que se considera importante es el cambio en el tratamiento de la carne y el suplemento alimentario de harina de huesos, ocurrido aproximadamente en esa época. El cambio consistió en la reducción del uso de solventes para la extracción de grasas. Este procedimiento, que se llevaba a

cabo durante ocho horas a 70 °C, reducía probablemente la capacidad infecciosa y hacía más sensible el producto al segundo paso, que era tratar las harinas de carne y hueso con vapor a altas temperaturas para eliminar los restos del solvente. Esta explicación coincide con el hecho de que en Escocia y el norte de Inglaterra, donde seguía el tratamiento con solventes, la incidencia de la enfermedad es mucho menor (Wilesmith, 1991; Kimberlin, 1992).

Otro factor que pudo tener importancia en la epizootia es el reciclaje del agente debido a la incorporación del cerebro bovino en los suplementos alimentarios para bovinos. Este hecho pudo haber producido la selección de una cepa adaptada a esta especie animal. Esta mutante es ahora diferente de las cepas originales del scrapie por su período de incubación más corto.

Una gran proporción de la población bovina del Reino Unido ha sido expuesta al riesgo de contraer la infección desde 1981–1982 hasta 1988, cuando se prohibió el uso de suplementos con ingredientes de animales rumiantes.

La enzootia está declinando actualmente. En 1991 la incidencia de la enfermedad fue más alta en animales de 4 a 5 años. El animal más joven encontrado enfermo ese año fue de 22 meses, pero nacido antes de la prohibición del uso de proteínas de rumiantes en la ración. Esta tendencia a la disminución de casos nuevos en animales jóvenes prosiguió en 1992, con una menor incidencia en bovinos menores de 3 años, y en 1993, en el grupo de edad de 4 años (OMS, 1994). Los epidemiólogos británicos estiman que de mantenerse las medidas de control actuales, la epizootia se extinguirá a fines de este decenio.

Otro aspecto favorable es que hasta ahora solo se ha podido transmitir el agente infeccioso mediante la inoculación a ratones, por vía intracerebral u oral, de un homogeneizado de cerebro y médula espinal de bovinos afectados. La exposición oral experimental con la administración de leche y tejido de ubre, bazo, placenta, ganglios mesentéricos y supramamarios resultó negativa. Asimismo, dio resultado negativo la inoculación por vía intracerebral e intraperitoneal de bazo, esperma, músculos, placenta, médula ósea y otros tejidos. En cambio, los tejidos linforreticulares y a veces otros tejidos resultaron infecciosos en el scrapie de los ovinos (OMS, 1994).

El agente infeccioso puede saltar la barrera de especie, como pasó con el scrapie y su transmisión a visones y a bovinos, y otras especies de animales (ver más adelante Encefalopatías en otras especies animales). Este hecho preocupa a las autoridades de salud pública. Por ejemplo, en vista de la epizootia de EEB, en el Reino Unido se ha establecido una vigilancia especial al respecto. Hasta ahora no se han comprobado casos humanos originados por contacto con los animales o por ingestión de sus productos. La incidencia de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob no ha aumentado en comparación con la época anterior a la epidemia de EEB. Entre mayo de 1990 y abril de 1993, se notificaron al servicio de vigilancia 250 casos sospechosos, de los cuales 117 se clasificaron como confirmados o probables. Se han tomado medidas para no permitir que ciertas vísceras y tejidos de ovinos entren en la cadena alimentaria humana, para prevenir una hipotética transmisión al hombre (OMS, 1992).

Diagnóstico. Por ahora no se dispone de pruebas serológicas o de otras inmunológicas. La confirmación de laboratorio se basa sobre el examen histopatológico. La lesión más importante es la vacuolización neuroparenquimatosa del cerebro, como

en las otras encefalopatías espongiiformes. Cuando se quiere identificar la enfermedad por primera vez, es necesario hacer cortes transversales representativos de las regiones más importantes del encéfalo. El procedimiento se puede simplificar una vez comprobada la existencia de la enfermedad en una región o país. Una sección sola de la médula oblongada, tomada del obex, permite identificar más del 90% de los casos (Kimberlin, 1992).

Prevención. Los países libres del scrapie no deben importar ovinos de países infectados, ni suplementos alimentarios con proteínas de rumiantes que podrían estar contaminados. Si bien cada caso de la encefalopatía espongiiforme bovina es un caso primario y no se conocen casos de transmisión de bovino a bovino, es prudente no importar estos animales de países con EEB. En abril de 1991, el Secretario Parlamentario del Ministerio de Agricultura del Reino Unido informó en el Parlamento, en respuesta a una pregunta, de un posible caso de transmisión materna (vertical) de la infección. La enfermedad se declaró en una vaquillona de 26 meses, nacida más de 3 meses después de la prohibición del uso de suplementos a base de proteínas de origen rumiante (Veterinary Record, 1991). Un proyecto de investigación trata de determinar si hay transmisión vertical y cuál sería su incidencia (OMS, 1994). De los resultados que se obtengan dependerá mucho la posibilidad de erradicar la infección. Varios países europeos, Argentina, Estados Unidos y Uruguay han realizado estudios epidemiológicos con el fin de formular un análisis de riesgo y programas de vigilancia.

La cuarentena de animales importados no es de utilidad práctica, debido al extendido período de incubación.

5. Encefalopatías espongiiformes en otras especies animales del Reino Unido

Gatos. En el Reino Unido, hasta 1991 se habían reconocido 21 casos de encefalopatía espongiiforme. Se cree que la enfermedad es nueva en el país y que la fuente de infección es el alimento comercial que contenía proteínas de origen bovino. La industria de estos alimentos excluyó voluntariamente estos ingredientes. Se estima que se pueden seguir presentando casos de esta enfermedad en gatos durante 4 a 5 años más y que luego desaparecerá.

La sintomatología clínica observada en cinco gatos fue la de una enfermedad neurológica progresiva con anomalías locomotoras, cambios en el comportamiento y alteraciones sensoriales (Wyatt *et al.*, 1991). Los signos observados fueron ataxia, especialmente de las patas traseras, un incremento de la agresividad o de la timidez, hiperestesia, salivación abundante, cabeceo y contracción muscular. La sintomatología se parece mucho a la de la encefalopatía espongiiforme bovina y a la que se observa en gatos inoculados con material cerebral de personas afectadas por la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. La histopatología reveló lesiones patognomónicas comunes a todas las encefalopatías espongiiformes, como vacuolización de la materia gris y del pericarion neuronal, y astrocitosis.

Este es el segundo carnívoro después de los visones que se mostró susceptible a contraer la infección.

Bóvidos silvestres. Durante la epizootia de EEB, hubo también algunos casos esporádicos de encefalopatía espongiiforme en bóvidos exóticos mantenidos en parques zoológicos. Estos animales recibían raciones que contenían harina de carne y

huesos de origen rumiante, antes de la prohibición de su uso. La enfermedad se reprodujo en ratones, empleando cerebro de un nyala y un gran kudu. La duración de la enfermedad era más corta que en los bovinos domésticos y se declaraba a una edad menor. Un segundo caso se presentó en un gran kudu (*Tragelaphus strepsiceros*) que no había sido alimentado con el suplemento proteínico; como la madre del mismo había padecido la enfermedad, se dedujo que el animal fue infectado en forma vertical (Kimberlin, 1992).

ENFERMEDADES HUMANAS

1. Kuru

CIE-10 A81.8 Otras infecciones del sistema nervioso central por virus lento

Distribución geográfica y presentación. La enfermedad está limitada a Papua Nueva Guinea. Del total de casos, 80% se presentó entre pobladores del grupo lingüístico Fore del altiplano oriental de la isla. Desde 1957 (cuando se comprobó por primera vez la enfermedad) hasta 1975 se produjeron más de 2.500 muertes debidas al kuru. La incidencia de la enfermedad comenzó a declinar desde que se prohibió el ritual tradicional de honrar a los parientes muertos mediante el consumo de sus cadáveres. En la actualidad, el kuru tiende a desaparecer (Gajdusek, 1977). El kuru afectaba a todos los grupos de edad, y era más común entre mujeres que entre hombres adultos. La enfermedad desapareció primero en niños y adolescentes.

La enfermedad en el hombre. El kuru se instala en forma insidiosa. La enfermedad se caracteriza por ataxia cerebelar y temblores, que progresan a una incapacidad motriz completa y a la muerte en menos de un año. La dificultad en el habla es muy frecuente y progresiva. No se observa fiebre ni convulsiones. Kuru es una palabra fore que significa temblor o temblores, que es el signo clínico más destacable que afecta a la cabeza, el tronco y las piernas. El electroencefalograma, el electromiograma y el examen del líquido cefalorraquídeo son normales (Lehrich y Tyler, 1991).

El período de incubación es muy largo, con un mínimo de 4 años a un máximo de 30 (Benenson, 1981).

Las lesiones histopatológicas del kuru son similares a las de las otras enfermedades del grupo, tales como alteraciones espongiiformes de la materia gris, pérdida de neuronas y astrocitosis (Eklund y Hadlow, 1981).

Fuente de infección y modo de transmisión. La fuente de infección estaba constituida por tejidos de cadáveres, en especial los del sistema nervioso central, que se consumían durante los rituales de duelo. La prueba de ello es que a partir del cese del canibalismo, la enfermedad ha declinado y prácticamente desaparecido. La incidencia mucho más alta entre mujeres y niños se explica por el hecho de que las primeras oficiaban durante el ritual y repartían a los niños el cerebro, cargado del agente infeccioso (un millón de dosis infectantes por gramo). Los hombres y jóvenes varones iniciados pocas veces participaban en los ritos mortuorios, y menos aún en la preparación y cocción de la carne de los muertos. La puerta de entrada ha sido quizás la piel, conjuntiva y mucosa bucal (Gajdusek, 1977).

La epidemiología del kuru se parece a la de la encefalopatía transmisible de los visones, por el modo en que se transmite la infección, mediante ingestión y contacto con tejidos infectados.

Se conjetura que el kuru pudo haberse originado de un caso de la enfermedad Creutzfeldt-Jakob (que es de distribución mundial), y luego se produjo una transmisión en cadena, por los hábitos culturales particulares del grupo Fore en Papua Nueva Guinea.

Diagnóstico. El diagnóstico se basa sobre la sintomatología clínica típica en la población afectada y en el examen histopatológico del sistema nervioso central.

El agente es transmisible a un gran número de especies de primates y también al ratón.

2. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

CIE-10 A81.0 Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

Sinonimia. Encefalopatía espongiforme subaguda.

Distribución geográfica y presentación. Es una enfermedad rara, de distribución mundial. La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) es siempre mortal y las tasas medias anuales de mortalidad varían entre 0,5 y 1 caso por millón al año (Chin, 2000). En los Estados Unidos de América, la incidencia se estima en 200 casos al año. En el Reino Unido se notificaron 250 casos sospechosos de mayo de 1990 a abril de 1993, de los cuales 117 fueron clasificados como confirmados o probables. En Chile se diagnosticaron 46 casos de 1978 a 1983 (Brown y Gajdusek, 1991); en la Argentina, 14 casos de 1945 a 1980, y 14, de 1981 a 1989 (Taratuto *et al.*, 1989). En Francia se comprobaron 178 casos en 1978–1982; en Italia, 87 en 1972–1985 (Brown y Gajdusek, 1991), y en Suiza, 0,9 casos por millón anualmente (Desgrandchamps *et al.*, 1994). En un estudio realizado en Israel entre pobladores de diferentes procedencias, se comprobó una incidencia mucho mayor (31,3 por millón) entre los judíos de origen libio que en los de otro origen. Entre las diferentes comunidades judías de los Estados Unidos se observó una incidencia similar (Kahana *et al.*, 1974).

La ECJ es una enfermedad dispersa al azar, generalmente con una incidencia más alta en las ciudades que en las áreas rurales. Encuestas nacionales realizadas en Francia no revelaron agrupamientos de casos; sin embargo, se encontraron grupos de casos en unas pequeñas áreas rurales de Chile, los Estados Unidos y Hungría, que son difíciles de evaluar por falta de un análisis estadístico. Los agrupamientos de casos en dos áreas rurales de Eslovaquia y en el ya mencionado caso de los judíos de origen libio fueron más consistentes, pues tienen un componente familiar muy fuerte (Brown, 1991). Un estudio genético en estos grupos demostró una mutación idéntica en el codón 200 del gen PrP del cromosoma 20 (Goldfarb *et al.*, 1990). Cabe aclarar si esta mutación inicia la enfermedad o es un factor de susceptibilidad para adquirir la infección de una fuente ambiental (Brown, 1991).

En 1996 se informó acerca de una nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob (NVECJ), posiblemente vinculada a la encefalopatía espongiforme bovina (Will, 1996). La duración de la enfermedad fue prolongada (hasta 2 años) y los cambios del electroencefalograma característicos de ECJ estaban ausentes; 10 adultos jóvenes y adolescentes presentaron ataxia conductual y temprana. Había formación extensa de la placa amiloide de tipo kuru rodeada por vacuolas. Los cambios espongiiformes fueron sumamente evidentes en los ganglios basales y el tálamo, con acumulación proteica de priones de alta densidad en el análisis inmunocitoquímico, especialmente en el cerebelo (Hope, 1998).

La NVE CJ es claramente una zoonosis potencial y se han acumulado pruebas de que esta enfermedad se adquirió del ganado bovino infectado por EEB. Se ha mostrado que NVCJD tiene características bioquímicas parecidas a las de la EEB transmitida a los ratones, el gato y el macaco doméstico, diferenciado de otros tipos de ECJ (Collinge *et al.*, 1996).

La enfermedad en el hombre. La enfermedad se presenta generalmente en pacientes entre 50 y 75 años de edad. El período de incubación se desconoce en la mayoría de los casos; en uno de ellos la enfermedad se inició 18 meses después del trasplante de córnea; en otro, de 27 a 30 meses después de la aplicación de electrodos intracerebrales contaminados. La enfermedad es de instalación insidiosa, sin fiebre, y se caracteriza por una demencia de progresión rápida; aparecen tempranas sacudidas mioclónicas y también son frecuentes signos extrapiramidales, ataxia cerebelar, trastornos visuales y del comportamiento. El electroencefalograma resulta anormal al poco tiempo de iniciarse la enfermedad. La duración de la ECJ es usualmente de 2 a 5 meses, pero puede prolongarse hasta 2 años y siempre es mortal (Benenson, 1992). La histopatología del sistema nervioso central es similar a la de otras enfermedades del grupo. En alrededor del 15% de los casos existen placas amiloideas en el cerebro. Los análisis de rutina del líquido cefalorraquídeo aportan datos normales (Benenson, 1992).

Fuente de infección y modo de transmisión. En la mayoría de los casos no se ha sabido con certeza el modo de transmisión de la enfermedad, excepto en algunos casos iatrogénicos producidos por un trasplante de córnea procedente de un muerto por ECJ, la aplicación de electrodos intracerebrales contaminados y el uso de instrumental quirúrgico insuficientemente esterilizado. Un caso se atribuyó a la aplicación, durante ocho meses, de gonadotrofina derivada de pituitaria humana, en el que los síntomas aparecieron 13 años después (Cochius *et al.*, 1990). Hay indicios de que otro producto biológico derivado de la pituitaria humana, la hormona de crecimiento, puede dar lugar a la infección. Se examinaron 76 lotes de este producto, por inoculación en tres monos ardilla y en chimpancés. Después de cinco años y medio, uno de los monos ardilla desarrolló una enfermedad neurológica progresiva, que se confirmó como ECJ mediante un examen histológico; los otros dos monos inoculados con el mismo lote no se enfermaron (Gibbs *et al.*, 1993). Una docena de pacientes que recibieron trasplantes de duramadre cadavérica, de una determinada marca comercial, contrajeron ECJ. Los recipientes de este trasplante están en riesgo por lo menos durante ocho años (CDC, 1993). En total, las víctimas de ECJ iatrogénica suman más de 30.

Se ha sugerido que el consumo de sesos y otros tejidos de ovinos o caprinos infectados por el agente del scrapie podría dar origen a casos humanos, tal como los visones adquieren la infección de estos animales o de los bovinos, por vía oral. Al respecto, cabe mencionar la mayor incidencia de la enfermedad entre los judíos libios del norte de África que acostumbran consumir sesos y ojos de ovinos y caprinos (Gajdusek, 1977). Sin embargo, en la bibliografía disponible no se han podido hallar datos sobre la presentación del scrapie en los pequeños rumiantes de Libia o de otros países norafricanos. Además, en contra de esta hipótesis, se ha señalado que la incidencia de ECJ es similar en el Reino Unido, donde el scrapie es enzoótico, y en Australia, donde no se presenta. Es más probable que el hombre sea el reservorio del agente de la ECJ, ya que si bien es posible el traspaso del agente o agentes entre

especies —como lo demuestran los casos de los visones, y de los bovinos, gatos y bóvidos exóticos en parques zoológicos—, la adaptación experimental a una nueva especie es un proceso lento que requiere varios pasajes. Por consiguiente, es más probable que el hombre se infecte con mayor facilidad por un agente adaptado al hombre, que por uno de los animales (Marsh, 1983). Sin embargo, los casos de ECJ son muy dispersos, el contacto es escaso y no se conocen casos secundarios.

No obstante, existe la posibilidad de que el hombre pueda adquirir la ECJ debido al consumo de órganos o tejidos infectados por el agente del scrapie, como se deduce del experimento de infección oral de monos ardilla (*Saimiri sciureus*) con cerebro, riñones y bazo infectados (Gibbs *et al.*, 1980). Hasta ahora no se ha comprobado la infección humana por contacto o por ingestión de carnes de ovinos o bovinos. Se han hecho estudios sobre la incidencia en relación con los hábitos alimentarios, como consumo de sesos, o en grupos expuestos al contacto con los animales y sus vísceras (obreros de mataderos, carniceros, veterinarios, obreros pecuarios); sin embargo, no se han encontrado diferencias con otros oficios.

Diagnóstico. Se basa sobre los signos clínicos y el examen histopatológico del sistema nervioso central.

3. Síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker

CIE-10 A81.8 Otras infecciones del sistema nervioso central por virus lento

El síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS) puede consistir en una demencia o una ataxia cerebelosa de evolución lenta, o ambas, que se pueden prolongar de 3 a 5 años. El síndrome comienza aproximadamente a los 35–55 años, una edad más joven que en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (50–75). Los síntomas espinocerebelosos y la ataxia se presentan temprano; luego se manifiestan la demencia, los signos piramidales y la atrofia muscular. En la autopsia se encuentran cambios espongiiformes, astrocitosis y numerosas placas amiloides multicéntricas. La GSS es de distribución mundial, pero su incidencia es muy baja (0,4 por 1 millón de habitantes). La pauta epidemiológica es la de una enfermedad familiar debida a una mutación en el codón 102 del gen PrP, diferente a la mutación de los casos familiares de ECJ (Brown *et al.*, 1991). Se han encontrado dos familias con GSS con una mutación en el codon 117 y una sin mutación alguna.

Bibliografía

- Aiken, J.M., R.F. Marsh. The search for scrapie agent nucleic acid. *Microbiol Rev* 54:242-246, 1990.
- Bendheim, P.E., R.A. Barry, S.J. DeArmond, D.P. Stites, S.B. Prusiner. Antibodies to a scrapie prion protein. *Nature* 310:418-421, 1984.
- Benenson, A.S., ed. *El control de las enfermedades transmisibles en el hombre. Decimotercera edición. Informe oficial de la Asociación Estadounidense de Salud Pública.* Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud; 1981. (Publicación Científica 442).
- Benenson, A.S., ed. *El control de las enfermedades transmisibles en el hombre. Decimoquinta edición. Informe oficial de la Asociación Estadounidense de Salud Pública.* Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud; 1992. (Publicación Científica 538).

Brown, P. The clinical epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease in the context of bovine spongiform encephalopathy. En: Bradley, R., M. Savey, B. Marchant, eds. *Sub-acute spongiform encephalopathies. Proceedings of a seminar in the CEC Agricultural Research Programme, held in Brussels, 12-14 November 1990*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers for the Commission of the European Communities; 1991.

Brown, P. L., G. Goldfarb, D.C. Gajdusek. The new biology of spongiform encephalopathy: infections amyloidoses with a genetic twist. *Lancet* 337:1019-1022, 1991.

Brown, P., D.C. Gajdusek. The human spongiform encephalopathies: kuru, Creutzfeldt-Jakob disease, and the Gerstman-Sträussler-Schenker syndrome. En: Chesboro, B.W., ed. *Transmissible spongiform encephalopathies: scrapie, BSE, and related human disorders*. Berlin: Springer, 1991.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Creutzfeldt-Jakob disease in patients who received a cadaveric dura mater graft—Spain, 1985-1992. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 42:560-563, 1993.

Cochius, J.L., R.J. Burns, P.C. Blumbergs, K. Mack, C.P. Alderman. Creutzfeldt-Jakob disease in a recipient of human pituitary-derived gonadotrophin. *Aust N Z J Med* 20:592-593, 1990.

Collinge, J., K.C. Sidle, J. Meads, J. Ironside, A.F. Hill. Molecular analysis of prion strain variation and the etiology of 'new variant' CJD. *Nature* 383:685-690, 1996.

Detwiler, L.A. Scrapie. *Rev Sci Tech* 11:491-537, 1992.

Desgrandchamps, D., H.L. Rieder, B. Marti. Incidence of Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 343:1229, 1994.

Eklund, C.M., W.J. Hadlow. Characteristics of the slow viral diseases. En: Beran, G.W. (Section ed.). *CRC Handbook series in zoonoses*. Section B, Vol. 1. Boca Raton: CRC Press; 1981.

Fernández, R.E., C.M. Real, J.C. Fernández. "Scrapie" em ovinos no Rio Grande do Sul (Relato de um caso). *Arq Fac UFRGS (Porto Alegre)* 6:139-143, 1978.

Foster, J.D., W.A. McKelvey, M.J. Mylne *et al.* Studies on maternal transmission of scrapie in sheep by embryo transfer. *Vet Rec* 130:341-343, 1992.

Gajdusek, D.C. Unconventional viruses and the origin and disappearance of kuru. *Science* 197:943-960, 1977.

Gibbs, C.J. Jr., H.L. Amyx, A. Bacote, C.L. Masters, D.C. Gajdusek. Oral transmission of kuru, Creutzfeldt-Jakob disease, and scrapie to nonhuman primates. *J Infect Dis* 142:205-208, 1980.

Gibbs, C.J., Jr., D. Asher, P.W. Brown, J.E. Fradkin, D.C. Gajdusek. Creutzfeldt-Jakob disease infectivity of growth hormone derived from human pituitary glands. *N Engl J Med* 328:358-359, 1993.

Gloyd, J.S. Scrapie: minor disease, potential major problem. *J Am Vet Med Assoc* 197:448-449, 1990.

Goldfarb, L.G., E. Mitrova, P. Brown, B.K. Toh, D.C. Gajdusek. Mutation in codon 200 of scrapie amyloid protein gene in two clusters of Creutzfeldt-Jakob disease in Slovakia. *Lancet* 336:514-515, 1990.

Hadlow, W.J., R.C. Kennedy, R.E. Race. Natural infection of Suffolk sheep with scrapie virus. *J Infect Dis* 146:657-664, 1982.

Hope, J. Prion protein-related diseases of man and animals. En: Palmer, S.R., Lord Soulsby, D.I.H. Simpson, eds. *Zoonoses: biology, clinical practice, and public health control*. Oxford, New York: Oxford University Press; 1998.

Johnson, R.T. Slow infections of the nervous system. En: Wyngaarden, J.B., L.H. Smith, Jr., eds. *Cecil textbook of medicine*. 16th ed. Vol. 2. Philadelphia: Saunders; 1982.

Kahana, E., M. Alter, J. Braham, D. Sofer. Creutzfeldt-Jakob disease: focus among Libyan Jews in Israel. *Science* 183:90-91, 1974.

Kimberlin, R.H. Scrapie as a model slow virus disease: problems, progress and diagnosis. En: Kurstak, E., C. Kurstak, eds. *Comparative diagnosis of viral diseases*. Vol 3. New York: Academic Press, 1981.

- Kimberlin, R.H. Bovine spongiform encephalopathy. *Rev Sci Tech* 11:347-489, 1992.
- Kirkwood, J.K., G.A. Wells, A.A. Cunningham *et al.* Scrapie-like encephalopathy in a greater kudu (*Tragelaphus strepsiceros*) which had not been fed ruminant-derived protein. *Vet Rec* 130:365-367, 1992.
- Lehrich, J.R., K.L. Tyler. Infecciones lentas del sistema nervioso. En: Mandell, G.L., R.G. Douglas, Jr., J.E. Bennett, eds. *Enfermedades infecciosas. Principios y práctica*. Vol. 1. 3a ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1991.
- Marsh, R.F. Animal models of unconventional slow virus infections. *ILAR News* 26:19-22, 1983.
- Marsh, R.F., W.J. Hadlow. Transmissible mink encephalopathy. *Rev Sci Tech* 11:539-550, 1992.
- Morgan, K.L., K. Nichols. The prevalence of scrapie in dairy sheep flocks in U.K. *Sheep Dairy News* 7 (3):39-40, 1991. *Abst Vet Bull* 61(8):5608, 1991.
- Oesch, B., D. Westway, B. Prusiner. En: Chesebro, B.W., ed. *Transmissible spongiform encephalopathies: scrapie, BSE, and related human disorders*. Berlin: Springer; 1991.
- Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Questions de santé publique liées aux encephalopathies spongiformes chez l'animal et chez l'homme: Memorandum d'une réunion de l'OMS. *Bull World Health Organ* 70:573-582, 1992.
- Organisation Mondiale de la Santé (OMS). L'encephalopathie spongiforme bovine au Royaume-Uni: Memorandum d'une reunion de l'OMS. *Bull World Health Organ* 72:23-27, 1994.
- Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE). Número de casos de encefalopatía espon-giforme bovina señalados en el Reino Unido [Sitio en Internet]. Disponible en: http://www.oie.int/esp/info/es_esbru.htm. 2001a. Acceso el 11 de marzo de 2001.
- Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE). Número de casos de encefalopatía espon-giforme bovina señalados en el mundo (con excepción del Reino Unido) [Sitio en Internet]. Disponible en: http://www.oie.int/esp/info/es_esbmonde.htm. 2001b. Acceso el 11 de marzo de 2001.
- Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE). Países/territorios que señalaron casos úni-camente en animales importados [Sitio en Internet]. Disponible en: http://www.oie.int/esp/info/es_esbimport.htm. 2001c. Acceso el 5 de febrero de 2001.
- Prusiner, S.B. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science* 216:136-144, 1982.
- Prusiner, S.B. Molecular biology and genetics of neurodegenerative diseases caused by prions. [Review]. *Adv Virus Res* 41:241-273, 1992.
- Rohwer, R.G. Scrapie infectious agent is virus-like in size and susceptibility to inactivation. *Nature* 308:658-662, 1984.
- Sigurdarson, S. Epidemiology of scrapie in Iceland and experience with control measures. En: Bradley, R., M. Savey, B. Marchant, eds. *Sub-acute spongiform encephalopathies. Proceedings of a seminar in the CEC Agricultural Research Programme, held in Brussels, 12-14 November 1990*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers for the Commission of the European Communities; 1991.
- Stamp, J.T. Slow virus infections of the nervous system of sheep. *Vet Rec* 107:529-530, 1980.
- Taratuto, A.L., P. Piccardo, R. Leiguarda *et al.* Creutzfeldt-Jakob disease. Report of 10 neuro-pathologically-verified cases in Argentina. *Medicina* (Buenos Aires) 49:293-303, 1989.
- Tyler, K.L. Priones. En: Mandell, G.L., R.G. Douglas, Jr., J.E. Bennett, eds. *Enfermedades infecciosas. Principios y práctica*. Vol. 2. 3a ed. Buenos Aires; Editorial Médica Panamericana; 1991.
- Veterinary Record. BSE found in calf born after start of feed ban. *Vet Rec* (London) 128:314, 1991.
- Wilesmith, J.W., G.A. Wells, M.P. Cranwell, J.B. Ryan. Bovine spongiform encephalopathy: epidemiological studies. *Vet Rec* 123:638-644, 1988.

Wilesmith, J.W., G.A. Wells. Bovine spongiform encephalopathy. En: Chesebro, B.W., ed. *Transmissible spongiform encephalopathies: scrapie, BSE, and related human disorders*. Berlin: Springer; 1991.

Will, R.G., J.W. Ironside, M. Zeidler *et al.* A new variant of Creutzfeldt-Jacob Disease in the UK. *Lancet* 347:921-925, 1996.

Williams, E.S., S. Young. Chronic wasting disease of captive mule deer: a spongiform encephalopathy. *J Wildl Dis* 16:89-98, 1980.

Williams, E.S., S. Young. Spongiform encephalopathies in Cervidae. *Rev Sci Tech* 11:551-567, 1992.

Wyatt, J.M., G.R. Pearson, T.N. Smerdon *et al.* Naturally occurring scrapie-like spongiform encephalopathy in five domestic cats. *Vet Rec* 129:233-236, 1991.

ENFERMEDAD DE EBOLA

CIE-10 A98.4 Enfermedad por el virus de Ebola

Sinonimia. Fiebre hemorrágica de Ebola, fiebre hemorrágica africana.

Etiología. El virus Ebola (EBO), un virus de genoma de ARN con envoltura, pertenece al género *Filovirus*, familia Filoviridae. Su morfología es similar a la de otro miembro de este género, el virus Marburg (MBG), pero es antigénicamente distinto. Los viriones de la familia Filoviridae son filiformes y muy largos, miden 80 nm de diámetro y de 800 a 1.000 nm de largo. La nucleocápside cubierta de capsómeros es de forma helicoidal. Las cepas del virus Ebola provenientes de la República Democrática del Congo (antes Zaire), Côte d' Ivoire, el Gabón y Sudán están asociadas con la enfermedad tanto en humanos como en animales, aunque algunos portadores humanos pueden ser asintomáticos. La cepa Reston notificada en los Estados Unidos, las Filipinas e Italia produce enfermedad hemorrágica mortal en animales, pero ha resultado asintomática en las pocas personas que han sido infectadas (CDC, 2000).

Distribución geográfica y presentación. El virus EBO se ha aislado solamente de casos humanos aparecidos en África. La enfermedad se presentó por primera vez en el sudoeste del Sudán en junio de 1976 y se prolongó hasta noviembre del mismo año. La epidemia afectó a 284 personas y la mortalidad fue de 53%. A fines de julio de 1976, se presentó una segunda epidemia en el noroeste de la República Democrática del Congo que se extinguió en noviembre del mismo año. El brote afectó a 318 personas y tuvo una letalidad de 88% en 55 de las 250 aldeas ubicadas en el área epidémica. La tasa de ataque fue de 10 a 14 por 1.000 habitantes. La mayor parte de los casos se presentó entre adultos y muy pocos en niños menores de 10 años. Del total de casos, 56% correspondió a mujeres (Johnson, 1982).

Un solo caso apareció en la República Democrática del Congo en 1977. Un segundo brote se presentó en el Sudán entre agosto y septiembre de 1979, con un saldo de 33 casos clínicos confirmados y 22 defunciones.

Originalmente se creyó que las epidemias de 1976 en la República Democrática del Congo y el Sudán estaban epidemiológicamente relacionadas. Sin embargo, la distancia de 850 km entre las dos áreas y la falta de comunicaciones entre ambas indicaron que las epidemias tenían un origen independiente, lo que se confirmó cuando las investigaciones de laboratorio demostraron que en ambos países habían actuado dos biotipos diferentes del virus (véase Etiología).

El hecho de que en 1977 se comprobara un solo caso de fiebre hemorrágica de Ebola en la República Democrática del Congo, en una localidad situada a 325 km al oeste del área donde se produjo la epidemia de 1976, indica que el virus es endémico y quizás enzoótico en la cuenca del río Congo (Heymann *et al.*, 1980). En 1980 se confirmó serológicamente un caso en Kenia.

Además de los recién mencionados, varios otros brotes de la enfermedad del virus de Ebola en humanos se han registrado en África: 34 casos en el Sudán en 1979, 49 casos en el Gabón en 1994, 315 en la República Democrática del Congo en 1995, 31 y 60 casos en dos brotes en el Gabón en 1996, y 425 casos en Uganda en 2000-2001. De todos ellos, la tasa de mortalidad más baja se observó en el brote de Uganda (53%) y la más alta en el brote de 1995 en la República Democrática del Congo (81%). En 2001-2002, hubo aún otro brote en el Gabón y en la República Democrática del Congo. Se registró un caso en Côte d'Ivoire en 1994 en un científico que contrajo la enfermedad después de efectuar la autopsia de un chimpancé. Dos casos se notificaron en Sudáfrica en 1996, el primero, un médico que había tratado a pacientes de Ebola en el Gabón, y el segundo, la enfermera que lo atendió (CDC, 2002)

Se han efectuado varias encuestas serológicas por la prueba de inmunofluorescencia indirecta para conocer la prevalencia de la infección en la población general. En el Sudán, 19% de los contactos con enfermos tenían anticuerpos para el virus EBO y en la República Democrática del Congo, la seroprevalencia fue de 1% fuera del área epidémica (WHO, 1978a). En varios países de África central, se ha encontrado una tasa promedio de prevalencia de reactores de 8% (Bouree y Bergmann, 1983). La especificidad de la prueba de inmunofluorescencia indirecta para títulos de 1:4 a 1:64 se puso en duda cuando se encontró que 4 de 200 sueros examinados entre los indios cona de la isla San Blas, Panamá, tenían ese nivel de "anticuerpos", ya que no es probable que hayan estado infectados por el virus EBO. En varias encuestas realizadas en África se hallaron títulos muy altos (entre 1:512 y 1:1.024) en la población general (Ivanoff *et al.*, 1982; Knobloch *et al.*, 1982). Ello indicaría infecciones recientes o que el virus estaría activo fuera de las áreas donde se produjeron las epidemias; además, señalaría que el virus es endémico o enzoótico en varios países africanos.

En la República Centroafricana se realizó una encuesta para determinar la seroprevalencia de varios virus, entre ellos los filovirus Ebola y Marburg. Se examinaron por la prueba de inmunofluorescencia 4.295 muestras de cinco zonas ecológicas diferentes. La prevalencia del filovirus fue de 24,4% y se encontraron reaccionantes a ambos virus en todas las zonas. De la población estudiada, 21,3% era seropositiva para el EBO y 3,2% para el MBG. Como la infección no siempre produce síntomas clínicos, existe la posibilidad de que en África ecuatorial haya cepas no patógenas de filovirus que den una reacción cruzada con los filovirus patógenos (Johnson *et al.*, 1993a). Los mismos investigadores estudiaron distintos grupos étnicos que habitan en la selva tropical y encontraron una gran diferencia entre la seroprevalencia

entre los aka pigmeos (37,5%), que son cazadores y recolectores de frutas, y las otras dos etnias (13,2%), que se dedican a agricultura de subsistencia (Johnson *et al.*, 1993b). Un estudio epidemiológico y serológico realizado en cinco aldeas de recolectores de oro con zaranda del nordeste del Gabón halló una prevalencia de 10,2% entre las personas examinadas (Bertherat *et al.*, 1999).

La enfermedad en el hombre. Se han documentado varios casos de infección humana sin manifestación de la enfermedad ni de sus síntomas (WHO, 2002; Leroy *et al.*, 2000b). Cuando sí se manifiesta la enfermedad, los síntomas clínicos varían desde una dolencia leve a otra de curso rápido y mortal. El período de incubación dura cerca de una semana y la enfermedad se instala en forma brusca con fiebre y dolor de cabeza. Una gran proporción de los pacientes experimenta dolor torácico, diarrea, vómitos, sequedad y dolor de garganta, y erupción maculopapular eritematosa en el tronco, que se extiende rápidamente a otras partes del cuerpo con tendencia a confluir. El eritema puede pasar desapercibido en la piel oscura. Después de 3 a 4 días se observa una descamación cutánea (OMS, 1985). La fiebre se mantiene alta durante una semana y después cesa gradualmente. Algo más de 90% de los pacientes que fallecieron y 48% de los que se recuperaron tuvieron hemorragias. Entre ellas, la melena fue la más común, pero también resultaron frecuentes la hematemesis, epistaxis y sangrías en otros órganos y tejidos. La convalecencia fue larga y a veces se prolongó hasta dos meses (WHO, 1978b). Cuatro o cinco días después del comienzo de la enfermedad, los pacientes sufren de letargo extremo y alteración del estado mental. Los enfermos en estado grave muestran desasosiego, confusión y coma profundo antes de morir (OMS, 1985). Las manifestaciones hemorrágicas son menos severas al final del brote que al principio de este (Sureau, 1989). Las embarazadas generalmente abortan y tienen hemorragias copiosas. No se conoce la enfermedad humana por el virus de Reston.

La enfermedad en los animales. El virus EBO inoculado experimentalmente en varias especies de monos causa una enfermedad severa, caracterizada al principio por fiebre y depresión, y luego por diarrea, erupción peteiquial, postración, shock y muerte (Fenner *et al.*, 1993). En los macacos cinomolgos importados desde las Filipinas a Italia y los Estados Unidos, la infección causada por la cepa Reston del virus se asoció con enfermedad y alta letalidad. También se encontraron anticuerpos en otras especies de primates del Viejo Mundo (Peters *et al.*, 1992).

Fuente de infección y modo de transmisión. El reservorio del virus en la naturaleza es desconocido. En el Sudán y la República Democrática del Congo se capturaron más de 1.000 animales, sobre todo mamíferos, sin que se haya podido aislar de ellos el virus o comprobar la existencia de anticuerpos.

En un conejo doméstico de la región de la República Democrática del Congo, donde en 1977 ocurrió el caso esporádico de la enfermedad, se encontró en 1980 un título alto para el virus (Johnson *et al.*, 1981). En Kenya se hallaron 3 de 184 mandriles con títulos de 1:64 a 1:128 en la prueba de inmunofluorescencia indirecta. Si bien la infección experimental en primates es siempre mortal, los investigadores consideran que la infección puede ocurrir de modo subclínico en ciertas circunstancias (Johnson *et al.*, 1982). Sin embargo, ninguno de los hallazgos indica que esos animales sean los huéspedes principales para mantener el virus en la naturaleza. En las investigaciones epidemiológicas en la República Democrática del Congo y el

Sudán, se ha señalado que la mayor parte de los enfermos adquirieron la infección por contacto estrecho al cuidar un paciente agudo previo, y que en varios casos aumentó la cantidad de infectados en el hospital por falta de esterilización de agujas y jeringas o por otras prácticas inapropiadas. Varios de los brotes se originaron en uno o muy pocos casos esporádicos cuya fuente de infección se desconoce y luego se presentaron casos secundarios sucesivos por transmisión interhumana. En la localidad de Nzara, Sudán, donde aparecieron los primeros casos de la epidemia de 1976, 14 de los 67 pacientes no tuvieron contacto con un enfermo primario. De esos 14 pacientes, nueve trabajaban en una planta de algodón y es posible que hayan introducido la infección en la población humana del área (WHO, 1978b).

La transmisión del virus de persona a persona se efectúa por contacto directo con sangre, secreciones, órganos o semen hasta 7 semanas después de la recuperación clínica de los individuos infectados. Las personas contraen el virus de primates no humanos al manipular animales enfermos o muertos por la infección (WHO, 2000). En los Estados Unidos se detectaron anticuerpos para el virus Ebola-Reston en 8 personas que habían estado cuidando monos importados de las Filipinas, pero ninguna de ellas mostró signos de la enfermedad (CDC, 2000).

Diagnóstico. El virus puede aislarse de la sangre de pacientes agudos, pero este procedimiento es extremadamente peligroso y solo debe realizarse en laboratorios que poseen instalaciones de máxima seguridad (nivel 4 bioseguridad), para no exponer al personal y a la población a la infección.

Se han descrito varias técnicas de identificación rápida del virus EBO y de otros virus relacionados. Una de ellas consiste en la aplicación de la inmunomicroscopia electrónica indirecta a especímenes líquidos (suero, fluido de cultivos celulares), utilizando antisuero policlonal homólogo de cobayos (Geisbert *et al.*, 1991). También se pueden emplear el ensayo de inmunosorción enzimática (ELISA) y métodos de inmunofluorescencia indirecta para detectar anticuerpos IgG específicos del virus (Saijo *et al.*, 2001a; Ksiazek *et al.*, 1999; Saijo *et al.*, 2001b; Ikegami *et al.*, 2002). Se ha demostrado que un procedimiento de reacción en cadena de la polimerasa por transcripción inversa (RCP-TI) sirve para detectar el virus EBO durante la fase aguda de la enfermedad (Drosten *et al.*, 2002; Leroy *et al.*, 2000a).

Control. Las medidas de prevención deben dirigirse sobre todo a evitar la transmisión interhumana. Es necesario aislar al enfermo e instituir de inmediato acciones de contención mediante la atención estricta de enfermería. Asimismo, todas las muestras para el diagnóstico, las excretas u otros materiales que hayan estado en contacto con el paciente deberán considerarse infecciosos y manipularse o descontaminarse en forma apropiada. Para impedir la propagación de la infección a sus parejas, los varones no deberían practicar el coito hasta tres meses después de la recuperación clínica o hasta que se compruebe que no hay virus en el semen (CDC, 2000).

Debe restringirse el número de personas asignadas al cuidado del enfermo. Ese personal debe estar capacitado y provisto de ropa, batas, guantes, máscaras, anteojos, gorros y chanclos protectores (Simpson, 1978). Los muertos por causa de esta enfermedad deben ser cremados o enterrados sin demora, preferiblemente en bolsas de plástico, por personas provistas de indumentaria protectora.

Bibliografía

Bertherat E., A. Renault, R. Nabias, G. Dubreuil, M.C. Georges-Courbot. Leptospirosis and Ebola virus infection in five gold-panning villages in northeastern Gabon. *Am J Trop Med Hyg* 60:610-615, 1999.

Bouree, P., J.F. Bergmann. Ebola virus infection in man: a serological and epidemiological survey in the Cameroons. *Am J Trop Med Hyg* 32:1465-1466, 1983.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Ebola hemorrhagic fever. Table showing known cases and outbreaks, in chronological order [Sitio en Internet]. Disponible en: www.cdc.gov/ncidod/dvrd/spb/mnpages/dispages/ebotabl.htm. Acceso en enero de 2003.

Drosten, C., S. Gottig, S. Schilling, M. Asper, M. Panning, H. Schmitz *et al*. Rapid detection and quantification of RNA of Ebola and Marburg viruses, Lassa virus, Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, Rift Valley fever virus, dengue virus, and yellow fever virus by real-time reverse-transcription—PCR. *J Clin Microbiol* 40:2323-2330, 2002.

Fenner, F.J., E. Poul, J. Gibbs, F.A. Murphy, R. Rott, M.J. Studdert, D.O. White. *Veterinary virology*. 2nd ed. San Diego: Academic Press; 1993.

Geisbert, T.W., J.B. Rhoderick, P.B. Jahrling. Rapid identification of Ebola virus and related filoviruses in fluid specimens using indirect immunoelectron microscopy. *J Clin Pathol* 44:521-522, 1991.

Heymann, D.L., J.S. Weisfeld, P.A. Webb, K.M. Johnson, T. Cairns, H. Berquist. Ebola hemorrhagic fever: Tandala, Zaire, 1977-1978. *J Infect Dis* 142:372-376, 1980.

Ikegami T., M. Saijo, M. Niikura, M.E. Miranda, A.B. Caloor, M. Hernandez *et al*. Development of an immunofluorescence method for the detection of antibodies to Ebola virus subtype Reston by the use of recombinant nucleoprotein-expressing HeLa cells. *Microbiol Immunol* 46:633-638, 2002.

Ivanoff, B., P. Duquesnoy, G. Languillat *et al*. Haemorrhagic fever in Gabon. I. Incidence of Lassa, Ebola and Marburg viruses in Haut-Ogooué. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 76:719-720, 1982.

Johnson, B.K., L.G. Gitau, A. Gichogo *et al*. Marburg, Ebola and Rift Valley Fever virus antibodies in East African primates. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 76:307-310, 1982.

Johnson, E.D., J.P. Gonzalez, A. Georges. Haemorrhagic fever virus activity in equatorial Africa: distribution and prevalence of filovirus reactive antibody in the Central African Republic. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 87:530-535, 1993a.

Johnson, E.D., J.P. Gonzalez, A. Georges. Filovirus activity among selected ethnic groups inhabiting the tropical forest of equatorial Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 87:536-538, 1993b.

Johnson, K.M. African hemorrhagic fevers due to Marburg and Ebola viruses. En: Evans, A.S., ed. *Viral infections of humans*. 2nd ed. New York: Plenum; 1982.

Johnson, K.M., C.L. Scribner, J.B. McCormick. Ecology of Ebola virus: a first clue? *J Infect Dis* 143:749-751, 1981.

Kiley, M.P., E.T.W. Bowen, G.A. Eddy *et al*. Filoviridae: a taxonomic home for Marburg and Ebola viruses? *Intervirology* 18:24-32, 1982.

Knobloch, J., E.J. Albiez, H. Schmitz. A serological survey on viral haemorrhagic fevers in Liberia. *Ann Virol (Inst Pasteur)* 133E:125-128, 1982.

Ksiazek, T.G., C.P. West, P.E. Rollin, P.B. Jarhling, C.J. Peters. ELISA for the detection of antibodies to Ebola viruses. *J Infect Dis* 179 Suppl 1:S192-198, 1999.

Leroy, E.M., S. Baize, C.Y. Lu, J.B. McCormick, A.J. Georges, M.C. Georges-Courbot *et al*. Diagnosis of Ebola haemorrhagic fever by RT-PCR in an epidemic setting. *J Med Virol* 60:463-467, 2000a.

Leroy, E.M., S. Baize, V.E. Volchkov, S.P. Fisher-Hoch, M.C. Georges-Courbot, J. Lansoud-Soukate *et al*. Human asymptomatic Ebola infection and strong inflammatory response. *Lancet* 355:2210-2215, 2000b.

McCormick, J.B., S.P. Bauer, L.H. Elliot, P.A. Webb, K.M. Johnson. Biologic differences between strains of Ebola virus from Zaire and Sudan. *J Infect Dis* 147:264-267, 1983.

Organización Mundial de la Salud (OMS). *Fiebres hemorrágicas víricas. Informe de un Comité de Expertos*. Ginebra: OMS; 1985. (Serie de Informes Técnicos 721).

Peters, C.J., P.B. Jahrling, T.G. Ksiazek, E.D. Johnson, H.W. Lupton. Filovirus contamination of cell cultures. *Dev Biol Stand* 76:267-274, 1992.

Saijo M., M. Niikura, S. Morikawa, T.G. Ksiazek, R.F. Meyer, C.J. Peters *et al.* Enzyme-linked immunosorbent assays for detection of antibodies to Ebola and Marburg viruses using recombinant nucleoproteins. *J Clin Microbiol* 39:1-7, 2001a.

Saijo M., M. Niikura, S. Morikawa, I. Kurane. Immunofluorescence method for detection of Ebola virus immunoglobulin G, using HeLa cells which express recombinant nucleoprotein. *J Clin Microbiol* 39:776-778, 2001b.

Simpson, D.I. Infecciones por virus de Marburgo y Ebola: guía para su diagnóstico, tratamiento y control. *Bol Oficina Sanit Panam* 85:54-72, 1978.

Sureau, P.H. Firsthand clinical observations of hemorrhagic manifestations in Ebola hemorrhagic fever in Zaire. *Rev Infect Dis* 11(Supp 4):S790-S793, 1989.

World Health Organization (WHO). Ebola haemorrhagic fever in Zaire, 1976. Report of an International Commission. *Bull World Health Organ* 56:271-293, 1978a.

World Health Organization (WHO). Ebola haemorrhagic fever in Sudan, 1976. Report of a WHO International Study Team. *Bull World Health Organ* 56:247-270, 1978b.

World Health Organization (WHO). Ebola haemorrhagic fever. Geneva: WHO; 2000. (Fact Sheet No. 103. Rev. December 2000).

ENFERMEDAD DE MARBURG

CIE-10 A98.3 Enfermedad por el virus de Marburg

Sinonimia. Fiebre hemorrágica africana, enfermedad de los monos verdes.

Etiología. El virus de Marburg (MGB) tiene genoma ARN de cadena simple y pertenece al género *Filovirus*, familia Filoviridae. Además del virus MGB, esta familia incluye los virus de la enfermedad de Ebola (EBO), incluida la cepa de Reston, con los que está lejanamente relacionado. El virión es muy pleomorfo, tiene 80 nm de diámetro y entre 700 y 1.000 nm de largo.

Distribución geográfica y presentación. La enfermedad de Marburg se identificó por primera vez en 1967 en Marburgo y Francfort, Alemania, y en Belgrado, Serbia. Su nombre corresponde a la ciudad donde se aisló e identificó el agente patógeno. La enfermedad se presentó en personal de laboratorio que había manipulado vísceras, líquidos orgánicos o cultivos de tejidos de riñón obtenidos de monos verdes africanos (*Cercopithecus aethiops*). En total hubo 25 casos primarios, siete de los cuales fallecieron. Asimismo, se presentaron cinco casos secundarios por contacto con sangre y tejidos de los pacientes primarios, y un caso que aparentemente contrajo la infección por vía venérea. Los monos que dieron origen al brote procedían de la región del lago Kyoga, Uganda, y fueron embarcados desde Entebbe, Uganda, hacia Europa.

En 1975 se presentaron tres casos humanos en Sudáfrica, uno de los cuales murió. El caso índice correspondió a un turista australiano que antes de enfermar había via-

jado por dos semanas a Zimbabwe. Los otros dos pacientes, uno de ellos una enfermera, se infectaron por contacto. En 1980 se presentaron dos casos en la parte occidental de Kenya, uno de ellos mortal, sin que se supiera si habían tenido algún contacto con monos; otro caso mortal ocurrió en Kenya en 1987. En la República Democrática del Congo se notificó un caso no mortal en 1987, y tres casos mortales en 1999 (Chin, 2000).

En una encuesta realizada en Liberia en la que se empleó la prueba de inmunofluorescencia indirecta, se encontró que 7 de 481 sueros humanos examinados reaccionaron con títulos de 1:16 a 1:128 (Knobloch *et al.*, 1982). En la República Centroafricana se examinaron con la misma técnica 499 sueros y se encontraron 2 con títulos de 1:64 o más (Saluzzo *et al.*, 1982). Asimismo, se encontraron serorreaccionantes en el Gabón, la República Democrática del Congo y el Sudán, pero no se detectaron enfermos en ninguno de estos países, posiblemente por la ausencia de un sistema de vigilancia epidemiológica (WHO, 1984).

La enfermedad en el hombre. El período de incubación varía entre 4 y 9 días. En los casos primarios se observó una letalidad de 29%, que es mucho más baja que la de la enfermedad por el virus de Ebola. La enfermedad se instala en forma brusca con fiebre, cefalalgia, postración, artralgias, mialgias, vómitos, diarrea y, en ocasiones, conjuntivitis. Luego aparece una erupción maculopapular y hemorragias gastrointestinales, epistaxis y otros signos hemorrágicos, linfadenopatías y hepatitis. Aproximadamente la mitad de los pacientes tiene hemorragias espontáneas; con alguna frecuencia se presentan alteraciones del sistema nervioso central, miocarditis y otras complicaciones; hay leucopenia y el valor de las transaminasas es alto. La convalecencia es prolongada.

La enfermedad en los animales. No se observó sintomatología clínica en los monos verdes que dieron origen a la infección humana en Alemania y Yugoslavia durante el brote de 1967. La infección por inoculación experimental en monos de diferentes especies suele ser mortal; los síntomas solo consisten en una reacción febril y, en la fase terminal de la enfermedad, se observa estado letárgico, anorexia y, a veces, erupciones petequiales. El cuadro patológico es igual al de la enfermedad en el hombre y la muerte ocurre al séptimo u octavo día después de la inoculación. El virus no es patógeno para el ratón; en el cobayo la letalidad es de 100% después de 3 a 5 pasajes del virus.

Fuente de infección y modo de transmisión. El hecho de que los casos humanos se originaran en Kenya y Zimbabwe indicarían la presencia de virus activo en áreas muy alejadas entre sí, quizás en forma focal y enzoótica. No se conoce el reservorio del virus ni el modo de transmisión. Sobre la base de estudios serológicos y empleando la prueba de fijación del complemento, se creyó que los monos verdes eran los principales reservorios; sin embargo, en investigaciones posteriores se demostró que el antígeno usado, obtenido de órganos de cobayos infectados, no era suficientemente específico. Posteriormente, mediante la prueba de inmunofluorescencia indirecta se encontraron anticuerpos en 4 de 136 monos verdes cautivos en Kenya (Johnson *et al.*, 1982), pero no se le atribuye a esta especie un papel de reservorio primario. Se necesitan nuevas investigaciones para descubrir el reservorio natural de la infección.

Durante el episodio de 1967, la mayoría de los casos primarios contrajo la infección al tomar muestras de sangre o eviscerar monos verdes; otros, al preparar culti-

vos de riñones o limpiar tubos usados para cultivar tejidos. La transmisión se produjo por contacto directo con las vísceras o los líquidos orgánicos. El personal que solo había estado expuesto a animales vivos no se enfermó. Cinco de los seis casos secundarios contrajeron la infección por un pinchazo accidental con agujas hipodérmicas usadas para tomar muestras de sangre o inocular a los pacientes primarios, por contacto con la sangre de los enfermos o con vísceras y líquidos orgánicos durante la autopsia. El sexto caso secundario fue una mujer que contrajo la infección de su esposo por vía venérea; el hombre se había recuperado de la enfermedad y de su semen se pudo aislar el virus. La enfermedad nunca se ha comprobado en los Estados Unidos de América, a pesar del gran número de monos verdes importados desde África.

El caso índice de Sudáfrica sugiere la posibilidad de transmisión por vectores, ya que el paciente no estuvo expuesto directamente a los animales, sino que fue atacado por artrópodos cuando dormía al aire libre en Zimbabue. La infección en monos infectados artificialmente ocurre tanto por contacto directo como indirecto, por cohabitación en el mismo ambiente, en jaulas separadas. De modo experimental se han infectado monos por aerosol. Los animales infectados pueden excretar el virus por la orina y la saliva.

Diagnóstico. El diagnóstico específico se puede efectuar por aislamiento del virus en cultivo de células, especialmente del clon VERO E6. El material de siembra puede ser sangre, suero, líquido de efusiones y especímenes, y tejidos obtenidos de biopsias o autopsias. Tanto el MGB como el EBO tienen un efecto citopatogénico en las células VERO. Mediante la prueba de inmunofluorescencia indirecta con un antisuero específico, se puede detectar el virus entre 7 y 10 días después de sembrado en el cultivo celular. Cuando se inoculan cobayos o monos, se puede comprobar la presencia del virus mediante microscopía electrónica y pruebas serológicas con antígenos obtenidos en cultivo celular.

Control. Con los conocimientos actuales es imposible establecer medidas eficaces de control. Los pacientes deben ser aislados. Todas las muestras tomadas con fines diagnósticos, las excretas, las vísceras, los líquidos naturales y cualquier otro material que puede haber estado en contacto con el paciente, deben ser considerados infecciones y manipulados, descontaminados o destruidos mediante procedimientos apropiados. El instrumental debe ser rigurosamente controlado y esterilizado.

Para impedir la propagación de la infección a sus parejas, los varones no deberían practicar el coito hasta tres meses después de la recuperación clínica o hasta que se compruebe que no hay virus en el semen (CDC, 2000).

La cantidad de trabajadores de salud asignados al cuidado del paciente debería ser la menor posible, y todos deben estar debidamente capacitados y provistos de indumentaria protectora, que ha de incluir batas, guantes, mascarillas, antiparras, cofias y pantuflas aislantes (Simpson, 1978). Los muertos por causa de esta enfermedad deben ser cremados o enterrados sin demora, preferiblemente en bolsas de plástico, por personas provistas de indumentaria protectora.

Bibliografía

Benenson, A.S., ed. *El control de las enfermedades transmisibles en el hombre. Decimoquinta edición. Informe oficial de la Asociación Estadounidense de Salud Pública.* Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud; 1992. (Publicación Científica 538).

Chin, J., ed. *El control de las enfermedades transmisibles.* Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud; 2001. (Publicación Científica 581).

Borwen, E.T., G. Lloyd, W.J. Harris, G.S. Platt, A. Baskerville, E.E. Vella. Viral hemorrhagic fever in southern Sudan and northern Zaire. Preliminary studies on the aetiological agent. *Lancet* 1:571-573, 1977.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update on viral hemorrhagic fever-Africa. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 25:339, 1976.

Gear, J.S., G.A. Cassel, A.J. Gear *et al.* Outbreak of Marburg virus disease in Johannesburg. *Brit Med J* 4:489-493, 1975.

Johnson, B.K., L.G. Gitau, A. Gichogo *et al.* Marburg, Ebola and Rift Valley Fever virus antibodies in East African primates. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 76:307-310, 1982.

Johnson, K.M., J.V. Lange, P.A. Webb, F.A. Murphy. Isolation and partial characterization of a new virus causing acute hemorrhagic fever in Zaire. *Lancet* 1:569-571, 1977.

Karabatsos, N., ed. *International catalogue of arboviruses including certain other viruses of vertebrates.* 3rd ed. San Antonio: American Society for Tropical Medicine and Hygiene; 1985.

Kiley, M.P., E.T. Bowen, G.A. Eddy *et al.* Filoviridae: a taxonomic home for Marburg and Ebola viruses? *Intervirology* 18:24-32, 1982.

Kissling, R.E. Epidemiology of Marburg disease. En: Sanders, M., M. Schaeffer, eds. *Viruses affecting man and animals.* St. Louis: Green; 1971.

Kissling, R.E. Marburg virus. En: Hubbert, W.T., W.F. McCulloch, P.R. Schnurrenberger, eds. *Diseases transmitted from animals to man.* 6th ed. Springfield: Thomas; 1975.

Kissling, R.E., F.A. Murphy, B.E. Henderson. Marburg virus. *Ann NY Acad Sci* 174:932-945, 1970.

Knobloch, J., E.J. Albiez, H. Schmitz. A serological survey on viral haemorrhagic fevers in Liberia. *Ann Virol (Inst Pasteur)* 133E:125-128, 1982.

Organización Mundial de la Salud (OMS). *Fiebres hemorrágicas víricas. Informe de un Comité de Expertos.* Ginebra: OMS; 1985. (Serie de Informes Técnicos 721).

Saluzzo, J.F., J.P. González, A.J. Georges. Mise en évidence d'anticorps anti-virus Marburg dans les populations humaines du sud-est de la République Centrafricaine. *Ann Virol (Inst Pasteur)* 133E:129-131, 1982.

Slenczka, W., G. Wolff, R. Siegert. A critical study of monkey sera for the presence of antibody against the Marburg virus. *Am J Epidemiol* 93:496-505, 1971.

World Health Organization (WHO). Viral haemorrhagic fever surveillance. *Wkly Epidem Rec* 59:300-301, 1984.

ENFERMEDAD DE NEWCASTLE¹

CIE-10 B30.8 Otras conjuntivitis virales

Sinonimia. Neumoencefalitis, pseudopeste aviar, paramixovirus 1.

Etiología. El virus de la enfermedad de Newcastle (VEN), también conocido como virus 1 de la parainfluenza aviaria (PMVA-1) es de genoma ARN y pertenece al género *Avulavirus*, de la familia Paramyxoviridae. Esta familia comprende también otros 8 paramixovirus de aves (PMVA-2 a PMVA-9), además de los virus de la parainfluenza y el virus de la parotiditis. El VEN es la especie prototipo del género. En la naturaleza existen varios tipos de virus que son genéticamente distintos y difieren tanto por su virulencia como por la patología que producen en las aves. Según el criterio utilizado —esto es, el tiempo que tarda en morir un embrión de pollo inoculado— estos virus se han clasificado en los siguientes cuatro tipos patógenos o patotipos: virus lentogénicos de virulencia atenuada, virus mesogénicos de virulencia intermedia, virus velogénicos de alta virulencia, y virus velogénicos viscerotrópicos, también llamados “asiáticos” o “exóticos”.

Anteriormente, y de acuerdo con los resultados de la prueba de inhibición de la aglutinación, se consideraba que las cepas del VEN eran antigénicamente uniformes. La prueba de seroneutralización cruzada de reducción de placa demostró que había variación antigénica entre las cepas estudiadas de diferentes países, si bien este hecho carecía de importancia en los ensayos de protección. En un estudio con anticuerpos monoclonales en 40 cepas del virus, se pudieron diferenciar ocho grupos antigénicos; los virus de cada grupo parecían tener propiedades biológicas y epidemiológicas comunes (Russell y Alexander, 1983).

Distribución geográfica. La enfermedad en las aves es de distribución mundial.

Presentación en el hombre: La enfermedad humana es poco frecuente; se ha presentado sobre todo en obreros de mataderos de aves, personal de laboratorio y vacunadores que aplican vacunas con virus vivo. En un matadero de aves de Minnesota, Estados Unidos, donde trabajaban 90 operarios, se describió un brote con 40 casos clínicos. En una escuela agrícola de Israel hubo 17 casos entre el personal de cocina, pero ninguno entre quienes trabajaban con las aves de la granja. Es posible que se presenten muchos casos esporádicos de conjuntivitis por el virus de Newcastle, pero que no reciban atención médica debido a su curso benigno o que, si la reciben, no se realice un diagnóstico específico de laboratorio. La infección también puede ser subclínica, a juzgar por una encuesta serológica realizada en un matadero de aves donde se encontraron títulos altos a la prueba de neutralización en 64% del personal expuesto, sin que este haya sufrido síntomas clínicos. En otras encuestas la prevalencia de reaccionantes fue muy baja, sobre todo en los grupos profesionales que no tenían contacto con aves.

Presentación en los animales. La infección por el VEN es una de las enfermedades más importantes de las aves domésticas, aunque también se presenta en aves

¹ La infección humana causada por el virus de la enfermedad de Newcastle (VEN) se denomina “conjuntivitis de Newcastle”, en tanto que la zoonosis aviaria causada por este virus se llama “enfermedad de Newcastle”.

semidomésticas y silvestres. Ocurre en forma enzoótica y epizootica, y produce grandes pérdidas económicas. Las enzoootias se presentan en muchos países del mundo en forma continua, con un cuadro clínico variable que depende de la virulencia del virus activo. La enfermedad por el tipo viscerotrópico del virus es quizás la que se identificó en 1926 en Indonesia y en 1927 en Newcastle, Inglaterra, de donde deriva su nombre. En algunas partes de África, el sudeste de Asia y la India, se registraron brotes de una enfermedad sumamente mortal, que probablemente se debieron al mismo patotipo del virus. De especial importancia resulta la panzootia por el virus velogénico viscerotrópico que apareció en el Medio Oriente en 1966–1968, en algunas partes de América del Sur y Europa en 1970, y en el Canadá y los Estados Unidos de América en 1970–1971. Esta forma de la enfermedad se caracteriza por un curso sobreagudo, alta mortalidad y afinidad por las vísceras, en especial el tracto digestivo, donde produce hemorragias y áreas necróticas. La epizootia de 1971 en los Estados Unidos duró tres años y su erradicación costó US\$ 56 millones. Otro episodio ocurrió en 1991 en los Estados Unidos en California y Nevada; entre abril y julio del mismo año hubo un brote en papagayos amazónicos (*Amazona ochrocephala oratrix*) en Illinois, Indiana, Michigan y Texas, que pudo erradicarse antes de que se propagara a las aves domésticas (Bruning-Fann *et al.*, 1992).

En 1981 se produjo un brote por la forma neurotrópica del VEN en palomas europeas y, entre ese mismo año y 1984, la enfermedad se difundió en los Estados Unidos, Europa continental y el Reino Unido. La infección en el Reino Unido se extendió a 23 criaderos de pollos a causa de una ración contaminada con restos de carcasas de palomas. En los Estados Unidos inocularon a pollitos de 6 a 8 semanas de edad con la cepa paloma por vía intranasal o cloacal, sin que desarrollaran una infección sintomática; en contraste, los pollitos de un día inoculados con esa cepa por vía intracerebral sufrieron una enfermedad neurotrópica mortal. No se observaron signos de enfermedad en tres pollitos que estuvieron en contacto directo con palomas inoculadas con el virus: los tres desarrollaron anticuerpos y de dos se pudo aislar el virus. Como el tiempo transcurrido hasta la muerte de los embriones de pollos inoculados con cepas de paloma fue mayor a 90 horas, se clasificó el virus como lentogénico (Pearson *et al.*, 1985).

Otro episodio de interés epidemiológico se presentó entre 1990 y 1992: se observó una alta mortalidad de aves acuáticas, primero en el Canadá y luego en los Estados Unidos en el área de los Grandes Lagos y en Dakota del Norte y del Sur, Minnesota y Nebraska. Los animales más afectados fueron los cormoranes (*Phalacrocorax auritus*) y los pelícanos (*Pelecanus erythrorhynchos*). Las aves enfermas tenían temblores nerviosos y parálisis parcial. Aproximadamente 50% de los cormoranes jóvenes estaban infectados y 20% murieron en sus nidos. La investigación de laboratorio permitió aislar una cepa del VEN, identificada como velogénica neurotrópica y altamente patógena para los pollos. También en Dakota del Norte se ubicó un establecimiento de 26.000 pavos con aves enfermas, de las cuales se pudo aislar el mismo tipo del virus. Las aves fueron sacrificadas (Wobeser *et al.*, 1993; USDA, 1992). En Australia se hizo una investigación en aves de vida libre porque había indicaciones de que un virus de baja virulencia estaba circulando. Se tomaron hisopos de las cloacas de 3.736 aves de 67 especies de vida libre de Australia occidental y se aislaron 17 cepas del VEN de baja virulencia; la mayoría de los virus procedían de patos silvestres (Alexander *et al.*, 1986).

En Australia ocurre una situación particular. Después de los brotes de la infección con manifestaciones clínicas que se presentaron en 1930 y 1932, pasaron muchos años sin nuevos brotes y en 1964 se realizó una encuesta serológica, pero no se encontraron reaccionantes. Sin embargo, pocos años después se aisló una cepa del virus en Queensland y mediante encuestas serológicas se comprobó que la infección estaba diseminada en el país. Las cepas aisladas eran de muy baja patogenicidad para embriones o para pollos y no se observaron infecciones sintomáticas. En 1999, un nuevo brote de EN, el primero en ese país desde 1932, se registró en Mangrove Mountain (Nueva Gales del Sur). Este brote afectó a varias granjas avícolas y se requirió el sacrificio de casi 2 millones de aves como parte de la estrategia para controlar la enfermedad (*Aust Vet J*, 2000)]. La investigación de los brotes de la zona reveló que se debían a cepas virulentas del VEN que evolucionaron por mutación a partir de cepas australianas endémicas de baja virulencia (Murray, 1999).

El primer brote del patotipo velogénico viscerotrópico en las Américas se presentó en el Paraguay en 1970. Produjo grandes estragos en la incipiente industria avícola del país, con una pérdida estimada de un millón de aves. En el mismo año el patotipo también apareció en los Estados Unidos y Europa. Se considera que esta forma de la enfermedad es similar o idéntica a la descrita en 1927 en Newcastle y que luego desapareció. Se calcula que en Europa la forma viscerotrópica causó pérdidas por valor de £100 millones.

La enfermedad en el hombre. El hombre es susceptible a todos los patotipos del virus, incluso a los virus lentogénicos de las vacunas. El período de incubación dura entre 1 y 2 días, pero puede prolongarse hasta cuatro días. El cuadro clínico consiste esencialmente en una conjuntivitis con congestión, lagrimeo, dolor y tumefacción de los tejidos subconjuntivales. Los ganglios preauriculares suelen encontrarse afectados. En general, la conjuntivitis es unilateral y las reacciones sistémicas son raras. El paciente se recupera en una semana y no padece secuelas. En algunos casos se observó una infección generalizada por 3 ó 4 días, con una sintomatología similar a la de la influenza: pequeña elevación de la temperatura, escalofríos y faringitis. Esta forma de infección ha ocurrido por exposición a aerosoles del virus.

La enfermedad en los animales. El VEN se aisló de numerosas especies de aves y pájaros. La enfermedad natural se presenta en aves domésticas, sobre todo en pollos, pavos y palomas; los patos y gansos son los animales más resistentes. Existen varias formas de la enfermedad, en función del patotipo del virus actuante y de la resistencia del huésped. El período de incubación dura un término medio de 5 ó 6 días, pero puede variar de 2 a 15 días, o más. Las principales formas clínicas que se observan comúnmente en el mundo son las siguientes:

- Forma neumoencefálica o neurotrópica causada por cepas velogénicas. Se caracteriza por signos nerviosos que aparecen algunos días después de iniciarse el síndrome respiratorio. Los temblores, tortícolis y opistótonos son frecuentes. La mortalidad puede variar de 10 a 90% de uno a otro establecimiento de cría de aves. Esta forma de la enfermedad ataca a las aves de todas las edades, sin que se encuentren lesiones hemorrágicas en el tracto digestivo.
- Síndrome respiratorio causado por algunas cepas mesogénicas. Afecta a las aves adultas y se manifiesta en los pollitos con signos respiratorios y nerviosos. La mortalidad en pollitos es de 10 a 50% y en las aves adultas es insignificante.

- Infección inaparente causada por virus lentogénicos. Se presenta en aves adultas y provoca síntomas respiratorios leves en pollitos, con una mortalidad insignificante.

Esta forma velogénica viscerotrópica se caracteriza por un período corto de incubación de 2 a 4 días, instalación abrupta, diarrea y descargas traqueales frecuentes. Las lesiones preponderantes son por hemorragia en el tracto intestinal, especialmente en el proventrículo y a veces en la molleja y el intestino delgado. Los temblores y tortícolis de la forma neurotrópica son raros, pero puede haber parálisis. Es una forma muy letal y la muerte ocurre entre 1 y 3 días después del comienzo de los síntomas. Con cierta frecuencia se observa edema de las barbillas, párpados y cara, signos que antes eran considerados característicos de la peste aviar.

Las lesiones macroscópicas de las formas de la enfermedad debidas a virus menos virulentos suelen hallarse en la tráquea; algunas veces hay esplenomegalia. También se pueden encontrar hemorragias en la tráquea y edema en los tejidos subyacentes.

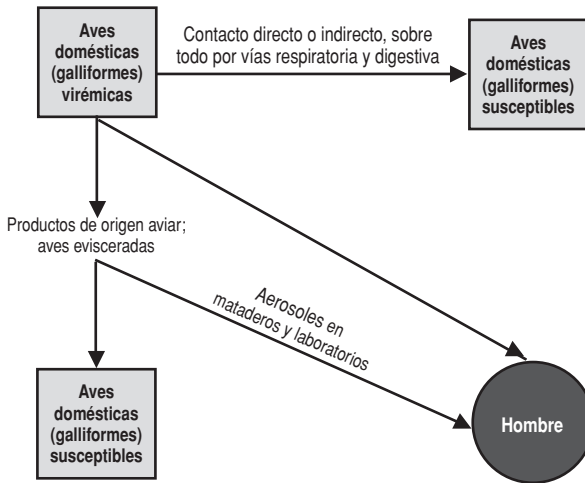
Las pérdidas que ocasiona la enfermedad no se deben solo a las muertes y el atraso en el desarrollo de las aves, sino también a la gran disminución en la postura de huevos. Las aves afectadas dejan de poner y tardan por lo menos una semana en reiniciar la producción. Al iniciarse un brote, las gallinas ponen huevos con cáscara de aspecto anormal, lo que puede persistir en forma temporal o permanente.

Fuente de infección y modo de transmisión (figura 21). El reservorio del virus son las aves. Es posible que el reservorio original haya sido alguna especie de ave silvestre del sudeste asiático, como lo sugiere el carácter explosivo y altamente mortal de los brotes en aves domésticas que hubo en Indonesia en 1926. Ese hecho indicaría que el virus estaba poco adaptado a las aves domésticas y que estas difícilmente podrían desempeñar el papel de reservorio. La relación agente huésped ha cambiado y las aves domésticas, sobre todo las galliformes, son los huéspedes principales del virus o, por lo menos, de patotipos menos virulentos que el viscerotrópico.

En una granja avícola, el virus se propaga entre las aves por contacto directo o indirecto, en general por vía respiratoria y, con menor frecuencia, por vía digestiva. El cambio operado en los últimos 50 años del siglo XX en el sistema de explotación avícola ha sido un factor esencial en la persistencia del virus. Como cualquier otra enfermedad transmitida por aerosoles, esta depende de la densidad de la población y en las granjas avícolas la concentración de aves es enorme (Hanson, 1978). La infección se introduce en las granjas por medio de aves infectadas y objetos contaminados, y por la ropa, el calzado y las manos del personal. Las aves vacunadas con cepas mesogénicas eliminan el virus por las materias fecales durante 15 a 19 días, y este puede ser otro medio para introducir la infección. La cepa vacunal lentogénica B1 se transmite de aves vacunadas a otras susceptibles solo por contacto directo.

El estado de portador permanente es raro en las gallinas. En forma experimental se pudo demostrar que después de 34 días las gallinas cesan de transmitir la infección por contacto. La eliminación del virus parece ser más prolongada en los pavos.

La fuente más importante para transmitir la infección de un país a otro y dentro del mismo país son las aves vivas infectadas. Además, las aves sacrificadas para el consumo, y los desperdicios de mataderos de aves, constituyen una fuente muy importante de infección, tanto durante el transporte internacional como nacional. En varios países se ha sospechado que la enfermedad se introdujo por la importación de

Figura 21. Enfermedad de Newcastle. Ciclo de transmisión.

aves evisceradas y congeladas. En forma experimental se pudo demostrar que el virus puede sobrevivir en la médula ósea durante 300 días o más, y en los pulmones y sobre la piel durante 190 días. La supervivencia del virus depende de la temperatura de conservación. Otros vehículos del virus son los camastros, jaulas y cajones contaminados. En varias oportunidades se pudo comprobar que algunas vacunas contaminadas con el VEN, como las de la viruela aviar o la laringotraqueítis, habían originado focos de infección. El virus también puede difundirse a establecimientos contiguos por el viento, el movimiento de personal y, en algunos casos, por aves y pájaros de vida libre (véase Presentación en los animales). En varias oportunidades se señaló que la introducción del virus de un país a otro se debía al transporte de faisanes y perdices.

La panzootia de fines del decenio de 1960 y principios de 1970 de la forma viscerotrópica de la enfermedad dirigió la atención de los investigadores hacia el papel que desempeñan las diferentes aves no domésticas, tanto de vida cautiva como libre, y las aves domésticas de recreación. En los Estados Unidos y Europa se aisló repetidas veces el virus velogénico viscerotrópico de aves psitácidas importadas. Otra fuente importante del virus fueron los gallos de pelea introducidos en forma ilegal. Se ha formulado la hipótesis de que en la naturaleza existen dos clases de reservorios del virus: las aves acuáticas migratorias del neártico para el virus del tipo respiratorio leve, y las aves de la selva tropical para el virus viscerotrópico (Hanson, 1976).

En un área de los Estados Unidos donde la forma viscerotrópica de la enfermedad fue epizootica en aves domésticas, se realizó un estudio para determinar el papel de las aves y los pájaros silvestres, semidomésticos y exóticos, en la epizootiología de la enfermedad (Pearson y McCann, 1975). De 9.446 pájaros silvestres de vida libre, se pudo aislar el virus de solo tres gorriones (*Passer domesticus*) y de un cuervo

(*Corvus brachyrhynchos*) que estaban en contacto con pollos infectados; de 4.367 aves de especies semidomésticas se aisló el virus de 33 (0,76%), sobre todo de patos, faisanes y palomas; de 3.780 aves exóticas en cautiverio se comprobó el agente en 38 (1,01%), principalmente en psitácidos, pitidos y tucanes. Estos resultados sugieren que la enfermedad se relaciona sobre todo con el confinamiento.

Durante las investigaciones sobre el papel de las aves acuáticas migratorias, se aislaron cepas de virus de patos y gansos y se las tipificó como lentogénicas y termoestables. Esta última característica permite diferenciar dichas cepas de las que se aíslan de pollos. Tanto el escaso contacto de las aves migratorias con las domésticas, como la termoestabilidad de las cepas, que es propia de las aves acuáticas, indicarían que la infección de los gansos y patos silvestres ocurriría en la naturaleza en forma independiente (Spalatin y Hanson, 1975).

La fuente principal del virus para el hombre son las aves de consumo y sus productos, así como los cultivos del virus en el laboratorio. La transmisión se efectúa por aerosoles en los mataderos de aves y en los laboratorios, o al restregarse los ojos con las manos contaminadas por la manipulación de aves o virus. En las granjas avícolas, la infección puede adquirirse al administrar vacunas mediante pulverizaciones o aerosoles.

Papel de los animales en la epidemiología. La enfermedad de Newcastle es una zoonosis menor, tanto por el reducido número de casos como por la benignidad de la enfermedad en el hombre. Sin embargo, la enfermedad de Newcastle en las aves es muy importante por las grandes pérdidas que causa en la industria aviar y por los requerimientos de vacunaciones repetidas y vigilancia epidemiológica de las aves, que tienen, ambas, considerable impacto económico.

Diagnóstico. Si se sospecha la presencia de la enfermedad de Newcastle en un paciente humano, siempre debe intentarse aislar el virus, ya que una gran proporción de personas infectadas no responde serológicamente. El virus se aísla del lavado conjuntival y, a veces, de secreciones nasofaríngeas, saliva y orina, y se inocula en embriones de pollo, pollos susceptibles o cultivos de células. El diagnóstico serológico se hace con muestras de sangre obtenidas en el período agudo de la enfermedad y 2 ó 3 semanas después, empleando las pruebas de neutralización, inhibición de la hemaglutinación y precipitación en gel.

En el caso de las aves se usan los mismos procedimientos. Para las pruebas de aislamiento se debe elegir aves que estén en los primeros días de la enfermedad y usar exudado de la tráquea, el bazo y los pulmones para las inoculaciones o siembras. Además de la prueba de inhibición de la hemaglutinación y la de neutralización, se ha perfeccionado el ensayo de inmunosorción enzimática (ELISA) para una sola dilución del suero. Se considera que el ELISA es una buena alternativa a la prueba de inhibición de la hemaglutinación, tanto por su sensibilidad como por su especificidad (Hlinak *et al.*, 1992). La serología, sin embargo, no da información sobre el tipo del virus que causa la enfermedad; el aislamiento y la tipificación constituyen un método de diagnóstico inequívoco. El cultivo por inoculación a huevos embrionados de 9 a 10 días constituye el método más práctico. Una vez aislado, el virus se caracteriza mediante pruebas de virulencia tales como la media del tiempo que tarda en morir el embrión en los huevos, el índice de patogenicidad intracerebral en pollitos de un día, o el índice de patogenicidad intravenosa en pollitos de 6 semanas (Alexander, 1991).

Control. Las principales medidas de control en las aves domésticas consisten en mantener un alto nivel de higiene y en llevar a cabo la vacunación. Las vacunas más difundidas en el mundo son las que contienen un virus lentogénico vivo del tipo Hitchner B1 y La Sota. Asimismo, se han empleado vacunas inactivadas que, según la información ofrecida por el Reino Unido, permitieron reducir en forma considerable la incidencia de la enfermedad. El adyuvante al hidróxido de aluminio de vacunas de virus muertos fue sustituido por un adyuvante oleoso, que es mucho más eficaz. Si bien las vacunas inactivadas confieren una inmunidad de menor duración, tienen la ventaja de no producir los efectos secundarios originados por las vacunas vivas en las aves ponedoras. En cambio, una de las grandes ventajas de las vacunas vivas es que permiten la vacunación en masa, mientras que la vacunación individual resulta prácticamente imposible por su costo para la industria avícola moderna, que mantiene grandes concentraciones de aves. Para tal efecto, se aplica la vacuna en aerosol o se administra en el agua de beber, pero este es un método menos eficaz. En los establecimientos más pequeños de aves reproductoras, se puede suministrar la vacuna a cada animal instilando una gota en el saco conjuntival. Aunque las vacunas permiten la cría de aves en condiciones de concentración y confinamiento al prevenir la enfermedad, la infección aún no se ha erradicado y está ampliamente distribuida (Hanson, 1978).

En el laboratorio se deben tomar precauciones para evitar la formación de aerosoles y la contaminación de los ojos con las manos. Los vacunadores pueden disminuir su riesgo de infección mediante el uso de máscaras protectoras contra la exposición ocular o respiratoria.

Bibliografía

Alexander, D.J., J.S. Mackenzie, P.H. Russell. Two types of Newcastle disease viruses isolated from feral birds in Western Australia detected by monoclonal antibodies. *Aust Vet J* 63:365-367, 1986.

Alexander, D.J. Newcastle disease and other paramyxovirus infections. En: Calnek, B.W., H.J. Barnes, C.W. Beard, W.M. Reid, H.W. Yoder, Jr., eds. *Diseases of poultry*. 9th ed. Ames: Iowa State University Press; 1991.

Allan, W.H. The problem of Newcastle disease. *Nature* 234:129-131, 1971.

Andrewes, C.H., H.G. Pereira. *Viruses of vertebrates*. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1972.

[Anónimo]. Four million chickens get Newcastle disease vaccine. *Aust Vet J* 78(2):73, 2000.

Benson, H.N., D.R. Wenger, P.D. Beard. Efficacy of a commercial Newcastle vaccine against velogenic viscerotropic Newcastle disease virus. *Avian Dis* 19:566-572, 1975.

Brandly, C.A. The occupational hazard of Newcastle disease to man. *Lab Anim Care* 14:433-440, 1964.

Bruning-Fann, C., J. Kanene, J. Heamon. Investigation of an outbreak of velogenic viscerotropic Newcastle disease in pet birds in Michigan, Indiana, Illinois, and Texas. *J Am Vet Med Assoc* 201:1709-1714, 1992.

Francis, D.W., E. Rivelli. Newcastle disease in Paraguay. *Avian Dis* 16:336-342, 1972.

Hanson, R.P. Newcastle disease. En: Hofstad, N.S., ed. *Diseases of poultry*. 6th ed. Ames: Iowa State University Press; 1972.

Hanson, R.P., J. Spalarin, G.S. Jacobson. The viscerotropic pathotype of Newcastle disease virus. *Avian Dis* 17:354-361, 1973.

Hanson, R.P. Paramyxovirus infections. En: Hubbert, W.T., W.F. McCulloch, P.R. Schnurrenberger, eds. *Diseases transmitted from animals to man*. 6th ed. Springfield: Thomas; 1975.

Hanson, R.P. Avian reservoirs of Newcastle disease. En: Page, L.A., ed. *Wildlife diseases. Proceedings of the Third International Wildlife Disease Conference held at the University of Munich's Institute for Zoology and Hydrobiology in Munich, 1975 and sponsored by the Wildlife Disease Association*. New York: Plenum; 1976.

Hanson, R.P. Newcastle disease. En: Hofstad, N.S., B.W. Calnek, C.F. Hembolt, W.M. Reid, H.W. Yoder, Jr., eds. *Diseases of poultry*. 7th ed. Ames: Iowa State University Press; 1978.

Hlinak, A., H. Dahms, P. Minning. Beitrag zur Wertung verschiedener Testmethoden zum Nachweis von Antikörpern gegen Newcastle virus. *Monatshfte Vet Med* 47:443-447, 1992.

Lancaster, J.E. Newcastle disease: modes of spread. *Vet Bull* 33:221-226;279-285, 1963.

Murray, G. Controlling the major Newcastle disease outbreak at Mangrove Mountain, NSW. *Aust Vet J* 77(7):472, 1999.

Pearson, G.L., M.K. McCann. The role of indigenous wild, semidomestic, and exotic birds in the epizootiology of velogenic viscerotropic Newcastle disease in Southern California, 1972-1973. *J Amer Vet Med Assoc* 167:610.614, 1975.

Pearson, J.E., D.A. Senne, L.A. Petersen. Newcastle disease virus infection of pigeons: is it a threat to poultry? *Proc 89th Ann Meet US Animal Hlth Assoc* 89:293-295, 1985.

Russell, P.H., D.J. Alexander. Antigenic variation of Newcastle disease virus strains detected by monoclonal antibodies. *Arch Virol* 75:243-253, 1983.

Snyder, D.B., W.W. Marquardt, E.T. Mallinson, E. Russek. Rapid serological profiling by enzyme-linked immunosorbent assay. I. Measurement of antibody activity titer against Newcastle disease virus in a single serum dilution. *Avian Dis* 27:161-170, 1983.

Spalatin, J., R.P. Hanson. Epizootiology of Newcastle disease in waterfowl. *Avian Dis* 19:573-582, 1975.

U.S. Department of Agriculture (USDA), Animal and Plant Health Inspection Service, Veterinary Services. Emergency Programs. *Foreign Animal Dis Rep* 20:3-4, 1992.

Walker, J.W., B.R. Heron, M.A. Mixson. Exotic Newcastle disease eradication programs in the United States. *Avian Dis* 17:486-503, 1973.

Westbury, H.A. Newcastle disease virus in Australia. *Aust Vet J* 57:292-298, 1981.

Wobeser, G., F.A. Leighton, R. Norman *et al.* Newcastle disease in wild water birds in Western Canada, 1990. *Canad Vet J* 34:353-359, 1993.

ENFERMEDAD DE LA SELVA DE KYASANUR

CIE-10 A98.2 Enfermedad de la selva de Kyasanur

Etiología. Virus de genoma ARN perteneciente al género *Flavivirus* (antes grupo B de los arbovirus) de la familia Flaviviridae (anteriormente Togaviridae);¹ pertenece al complejo de los virus de la encefalitis primaveroestival rusa y la encefalomielitosis ovina, que se transmiten por garrapatas. Recibe ese nombre porque los primeros casos se diagnosticaron en la selva de Kyasanur, India.

Distribución geográfica. El virus solo se ha aislado en el estado de Karnataka, India. Aunque algunos estudios serológicos indican la existencia en ese país de otros focos de actividad del virus desde 1970, la enfermedad sigue restringida a ese estado (Bhat, 1983).

Presentación en el hombre y en los animales. La enfermedad se reconoció por primera vez en 1957 durante una epidemia en la selva de Kyasanur que causó mortandad en dos especies de monos, el langur gris (*Presbytis entellus*) y el macaco coronado (*Macaca radiata*). Durante ese brote se registraron 466 casos humanos y 181 al año siguiente. No todos los casos se comprobaron en el laboratorio y es posible que algunos se debieran a otra etiología. En el estudio del brote de 1959, solo se pudo confirmar el diagnóstico presuntivo de la enfermedad por aislamiento del virus o pruebas serológicas en 13 de 28 personas.

En el área endémica de Karnataka se presentan casos humanos todos los años, pero su número es muy variable; por ejemplo, en 1961 hubo 5 casos y en 1983, 1.155 (con 150 muertes) (Chin, 2000). Se ha encontrado una correlación estadística significativa entre la intensidad de infección del vector principal, *Haemaphysalis spinigera*, y el número de casos humanos en los diferentes años (Banerjee y Bhat, 1977).

La infección clínicamente inaparente afecta al hombre y a los primates no humanos. La mayor parte de los casos humanos se presenta durante la estación seca. Las personas más expuestas a la infección son quienes habitan las aldeas ubicadas en las áreas endémicas y se adentran en la selva para pastorear el ganado vacuno o realizar tareas forestales, aunque también se notificaron 87 casos en personal de laboratorio (Pavri, 1989). En general, las epizootias en los monos preceden a las epidemias y constituyen una señal de alerta. Además de la gran mortandad de monos que se observó en 1957 y años subsiguientes, entre 1964 y 1973 murieron 1.046 monos (860 *P. entellus* y 186 *M. radiata*), y se aisló el virus de 118 *P. entellus* y de 13 *M. radiata* (Sreenivasan *et al.*, 1986).

La enfermedad en el hombre. El período de incubación dura, aproximadamente, entre 3 y 8 días. La enfermedad se instala bruscamente con fiebre, cefalalgia, mialgia, anorexia e insomnio. Entre el tercero y cuarto día el paciente sufre de diarrea y vómitos. La postración puede ser severa. Las lesiones papulovesiculares en el paladar son un hallazgo consistente y los ganglios cervicales y axilares generalmente son palpables. Las manifestaciones hemorrágicas se presentan sobre todo en campesinos pobres, malnutridos y afectados por otras enfermedades (Pavri, 1989). La

¹ Todos los flavivirus que pertenecían antes al grupo B de los arbovirus fueron trasladados de la familia Togaviridae a la familia Flaviviridae.

leucopenia es común, pero la tos y los dolores abdominales se observan con menos frecuencia. Si bien durante los primeros brotes se observó una tendencia a la hemorragia, no ocurrió lo mismo en los que se estudiaron luego. La bradicardia y la hipotensión son signos prominentes. La fiebre dura entre 6 y 11 días. Después de un período afebril de 9 a 21 días, en una proporción importante de casos se observa una segunda fase de pirexia que se prolonga entre 2 y 12 días, en general con síntomas nerviosos como rigidez de la nuca, confusión mental, temores y anormalidad en los reflejos. Las afecciones gastrointestinales y bronquiales son frecuentes. La convalecencia es prolongada. La letalidad es de 5 a 10%, aproximadamente. El tratamiento es sintomático.

La enfermedad en los monos. Los monos *Macaca radiata* inoculados con el virus por vía intravenosa desarrollaron diarrea, bradicardia e hipotensión; murieron los animales que manifestaron los últimos dos signos. En la sangre periférica se observó fagocitosis de material nuclear y hematíes. Se supone que el material nuclear procedía de la destrucción de los leucocitos (Webb y Burston, 1966).

Durante la epidemia de 1957 se observaron hemorragias en 14 de 22 de los monos hallados muertos y cambios degenerativos no específicos en las vísceras parenquimatosas (Iyer *et al.*, 1960).

Fuente de infección y modo de transmisión. La enfermedad de la selva de Kyasanur emergió a raíz del aumento de la población humana y de animales domésticos, lo que alteró el ecosistema en lugares donde antes el virus solo circulaba entre animales silvestres y sus vectores. El hombre se infecta por la picadura de ninfas de *Haemaphysalis spinigera*. Los brotes epidémicos aparecen sobre todo durante la estación seca, cuando los campesinos penetran con más frecuencia en la selva y las garrapatas están más activas. Los casos humanos y la mortandad entre los monos cesan con las lluvias del monzón, durante las cuales se encuentran pocas larvas y ninfas. Este hecho ayuda a comprender el carácter estacional de la enfermedad.

El ciclo natural de transmisión aún no es bien conocido. Hay pocas dudas de que el vector principal es la garrapata *Haemaphysalis spinigera*, en la que se hicieron numerosos aislamientos del virus y se demostró que puede transmitir la infección por picadura. Las larvas y ninfas de *H. spinigera* parasitan a varias especies de pequeños mamíferos de la selva, y también a aves y monos. La garrapata adulta se alimenta sobre bovinos. Las larvas y ninfas de *H. spinigera* se prenden al hombre y las ninfas le transmiten el virus (Varma, 1989). El virus se aisló también de *H. tur-turis*, en cuyas ninfas el agente persiste durante todo el año, así como de otras seis especies de *Haemaphysalis*, de varias especies de *Ixodes* y de la garrapata *Ornithoros chiropterphila*, familia Argasidae, que parasita murciélagos insectívoros (Harwood y James, 1979).

La infección humana se relaciona con la picadura de *H. spinigera*. Esta garrapata en estado adulto prefiere animales grandes, tanto silvestres como domésticos. La introducción del ganado bovino en la selva facilitó la difusión y el aumento de la densidad de *H. spinigera*, así como la mayor circulación del virus. Además, la garrapata llegó junto con el ganado hasta las cercanías de las poblaciones humanas (Harwood y James, 1979). En un estudio llevado a cabo durante un año, se encontraron 1.260 garrapatas en 493 de los 4.668 campesinos examinados; 85% de las garrapatas era *H. spinigera*. Por otra parte, la deforestación cambió las condiciones uniformes del entorno y la biota, y la vegetación perenne de la selva ha sido reem-

plazada por vegetación decidual. Ese cambio favoreció la proliferación de *H. spinigera* a expensas de otras garrapatas (Banerjee y Bhat, 1977).

El virus se ha aislado de un gran número de monos *Presbytis* y *Macaca*, muchos de los cuales se enferman y mueren. Otros sobreviven a la infección, según lo demuestran los exámenes serológicos en sujetos sanos de esas especies. Como en el caso de la fiebre amarilla selvática, la mortandad de monos debe servir de aviso de que el virus está en actividad y de que puede ser inminente una epidemia. Sin embargo, no se considera que los monos puedan servir de reservorio del virus en la naturaleza. En tal sentido, se están estudiando los pequeños mamíferos de la selva que se infectan pero no mueren. El virus se ha aislado de varias especies de roedores en los focos naturales y se ha comprobado la existencia de anticuerpos neutralizantes en los mismos. La densidad de población de la musaraña *Suncus murinus*, la rata selvática *Rattus blanfordi*, los puerco espines y ardillas, su alto nivel de viremia demostrado en forma experimental y las infecciones naturales comprobadas por aislamiento, señalan a estas especies como los reservorios naturales. Sin embargo, no se descarta que otros roedores puedan intervenir en el ciclo del virus. Los pájaros y murciélagos son huéspedes menos importantes. Los monos son amplificadores del virus, sobre todo el langur carinegro (*Presbytis entellus*) y el macaco del sur de la India (*Macaca radiata*) (OMS, 1985).

Papel de los animales en la epidemiología. Los pequeños mamíferos de la selva constituyen el reservorio del virus. La deforestación y la introducción de bovinos causaron una gran multiplicación de las garrapatas vectoras del virus; los monos ejercen un rol importante en la amplificación del virus. El hombre y los bovinos son huéspedes accidentales.

Diagnóstico. La viremia es de larga duración y puede prolongarse por 10 días o más. El virus se aísla con facilidad del suero de los pacientes, por inoculación en ratones. Para el diagnóstico serológico se pueden usar las pruebas de fijación del complemento, de inhibición de la hemaglutinación y de neutralización, y el ensayo de inmunosorción enzimática (ELISA), con muestras obtenidas durante el período agudo de la enfermedad y la convalecencia. Si el paciente estuvo expuesto anteriormente a otro flavivirus, el diagnóstico serológico es más difícil.

Control. Las medidas comunes de protección individual del hombre contra las garrapatas, tales como ropa protectora y repelentes, son difíciles de aplicar en el área endémica. Una vacuna elaborada en cultivos celulares de fibroplasto de embrión de pollo, inactivada por formol y aplicada a personal de laboratorio, permitió observar una seroconversión de 72,5%. La vacuna dio una seroconversión de solo 59% en un ensayo de campo en el área endémica. La presencia de anticuerpos para otros flavivirus, en especial para el virus del Nilo occidental, parece interferir con la eficacia de la vacuna. La seroconversión fue de 1,8% en los controles (Dandawate *et al.*, 1980).

En ratones, una sola inoculación de una vacuna viva basada en una cepa atenuada del virus Langat² confiere una protección de 70 a 100% contra grandes dosis del

²El Langat, un flavivirus que pertenece al mismo complejo que el virus de la enfermedad de Kyasanur, se aisló de garrapatas *Ixodes granulatus* en Malasia y de *Haemaphysalis papuana* en Tailandia. El reservorio del virus parece ser la rata de la selva. No se conocen casos humanos de enfermedad por este virus.

virus de la selva de Kyasanur por un período de 18 meses, como mínimo. Se suministró esa cepa atenuada a voluntarios humanos sin efectos secundarios y no causó reacciones adversas en pacientes terminales de carcinoma (Thind, 1981).

Se ha empleado una vacuna experimental para prevenir la enfermedad en áreas endémicas (Chin, 2000).

Bibliografía

Banerjee, K., H.R. Bhat. Correlation between the number of persons suffering from Kyasanur forest disease and the intensity of infection in the tick population. *Indian J Med Res* 66:175-179, 1977.

Bhat, H.R. A brief history of Kyasanur forest disease. *NIV Bull* 1:1-4, 1983. (Citado en Pavri, 1989).

Chin, J., ed. *El control de las enfermedades transmisibles*. Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud; 2001. (Publicación Científica 581).

Clarke, D.H., J. Casals. Arboviruses: group B. En: Horsfall, F.L., I. Tamm, eds. *Viral and rickettsial infections of man*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott; 1965.

Dandawate, C.N., S. Upadhyaya, K. Banerjee. Serological response to formolized Kyasanur Forest disease virus vaccine in human at Sagar and Sorab talukas of Shimoga district. *J Biol Stand* 8:1-6, 1980.

Downs, W.G. Arboviruses. En: Evans, A.S., ed. *Viral infections of humans: epidemiology and control*. New York: Plenum; 1976.

Fiennes, R.N. *Zoonoses of primates; the epidemiology and ecology of simian diseases in relation to man*. Ithaca: Cornell University Press; 1967.

Harwood, R.F., M.T. James. *Entomology in human and animal health*. 7th ed. New York: McMillan; 1979.

Iyer, C.G., T.H. Work, D.P. Narasimha Murthy *et al.* Kyasanur forest disease. Part 7. Pathological findings in monkeys *Presbytis entellus* and *Macaca radiata*, found dead in the forest. *Indian J Med Res* 48:276-286, 1960.

Karabatsos, N., ed. *International catalogue of arboviruses including certain other viruses of vertebrates*. 3rd ed. San Antonio: American Society for Tropical Medicine and Hygiene; 1985.

Organización Mundial de la Salud (OMS). *Fiebres hemorrágicas víricas. Informe de un Comité de Expertos*. Ginebra: OMS; 1985. (Serie de Informes Técnicos 721).

Pavri, K. Clinical, clinicopathologic, and hematologic features of Kyasanur Forest disease. *Rev Infect Dis* 11 (Suppl 4):S854-S859, 1989.

Rhodes, A.J., C.E. van Rooyen. *Textbook of virology for students and practitioners of medicine*, 4th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1962.

Sreenivasan, M.A., H.R. Bhat, P.R. Rajagopalan. The epizootics of Kyasanur Forest disease in wild monkeys during 1964 to 1973. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 80:810-814, 1986.

Thind, I.S. Attenuated Langat E5 virus as a live virus vaccine against Kyasanur forest disease virus. *Indian J Med Res* 73:141-149, 1981.

Varma, M.G. Tick-borne diseases. En: World Health Organization (WHO). *Geographical distribution of arthropod-borne diseases and their principal vectors*. Geneva: WHO; 1989.

Webb, H.E., R.L. Rao. Kyasanur Forest disease. A general clinical study in which some cases with neurological complications were observed. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 55:284-298, 1961.

Webb, H.E., J. Burston. Clinical and pathological observations with special reference to the nervous system in *Macaca radiata* infected with Kyasanur Forest Disease virus. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 60:325-331, 1966.

Work, T.H., F.R. Rodríguez, P.N. Bhatt. Virological epidemiology of the 1958 epidemic of Kyasanur Forest disease. *Am J Public Health* 49:869-874, 1959.

ENFERMEDAD VESICULAR DEL CERDO

CIE-10 B08.8 Otras infecciones virales especificadas, caracterizadas por lesiones de la piel y de las membranas mucosas

Etiología. El virus de la enfermedad vesicular del cerdo (EVC) es de genoma ARN monocatenario y pertenece al género *Enterovirus*, familia Picornaviridae. Las pruebas de hibridación ARN demostraron que está estrechamente emparentado con el coxsackievirus B5 del hombre.¹ El virión mide 28 nm, es resistente al éter y permanece estable en un amplio espectro de pH.

Desde el punto de vista epidemiológico, es importante destacar la extraordinaria resistencia del virus de la EVC a los factores ambientales. El agente persiste de 4 a 6 semanas en desagües de matadero con temperaturas de 18 a 22 °C; además, resiste la desecación en presencia de materia orgánica y también los procesos de fermentación y ahumado de productos porcinos. El virus puede sobrevivir 400 días en embutidos secos y hasta 780 días en tripas tratadas (Loxam y Hedger, 1983).

Distribución geográfica y presentación. La EVC suscitó mucho interés por su similitud clínica con la fiebre aftosa en el cerdo y su difusión en varios países asiáticos y europeos. Esta enfermedad se reconoció por primera vez en 1966 en Lombardía, Italia, donde se observaron brotes en cerdos de dos haciendas. Un segundo episodio se registró cinco años después en Hong Kong. A partir del segundo semestre de 1972 hubo brotes de la enfermedad en Alemania, Austria, Bélgica, España, Francia, Gran Bretaña, Grecia, Hong Kong, Italia, Japón, Malta, los Países Bajos, Polonia, Portugal, Rumania, Suiza, Taiwán y Ucrania. En el invierno de 1972–1973 se presentó una enfermedad entre el personal del Instituto para la Salud Animal (antes Instituto de Investigaciones de Virus de Animales), Pirbright, Inglaterra, que trabajaba con el virus de la EVC; se analizó el suero de un convaleciente de meningitis aséptica mediante pruebas de inmunodifusión y se obtuvo una prueba indirecta de que el agente responsable había sido el virus de la EVC; hasta ahora no se conocen casos humanos contraídos en el campo. Según datos del Instituto Veterinario Central de los Países Bajos, en 1975 la infección se manifestó en tres pjaras; en 1992 se notificaron tres brotes y se tomaron medidas drásticas que incluyeron el sacrificio de las pjaras; a fines de 1992 se consideró erradicada la infección. En Bélgica, después del brote de la enfermedad en 1979, gracias al sistema de vigilancia epidemiológica, en 1992 se pudo detectar la infección en cerdos importados. Entre 1980 y 1982 se observaron focos en tres países: Gran Bretaña (60 casos en 1980, 12 en 1981, y 14 en 1982), Italia (29 casos en 1980, 5 en 1981 y 8 en 1982), y Alemania (un caso cada año) (Loxam y Hedger, 1983; Knowles, 2003). Con la excepción de Italia, los países de la Unión Europea han sido declarados libres de la enfermedad. Desde 1972 ha habido brotes anuales en Italia y la enfermedad se considera endémica en el sur del país (OIE, 2003; Escribano-Romero *et al.*, 2000). El último brote notificado en Asia tuvo lugar en Taiwán en 1999; África, las Américas y Australia han permanecido libres de la enfermedad (OIE, 2003).

¹ Cocksackievirus humano B es un subgrupo biológico del género *Enterovirus*, que comprende seis serotipos de enterovirus humanos.

La enfermedad en el hombre. En el personal de laboratorio, la enfermedad fue similar a la que ocasiona el virus Coxsackie del grupo B, tipo 5. No hubo casos con erupción vesicular. Puesto que el antisuero de Coxsackie B5 neutraliza el virus de la EVC y que el antisuero de esta tiene el mismo efecto sobre el virus Coxsackie B5, hubo que demostrar cuál de los virus causaba la enfermedad. Por inmunodifusión se comprobó que los dos virus tienen antígenos comunes, pero también antígenos específicos. Con el suero de enfermo convaleciente de meningitis aséptica, mediante inmunodifusión se pudo demostrar la presencia de anticuerpos para el antígeno específico de la EVC. Posteriormente, se diferenciaron también los dos virus mediante la prueba de neutralización. La EVC no pudo reproducirse con el coxsackie-virus de origen humano inoculado a cerdos.

La enfermedad en los animales. La enfermedad es propia del cerdo. En ninguna otra especie de animales domésticos en contacto con cerdos enfermos se ha podido comprobar sintomatología clínica. El período de incubación en los cerdos dura entre 3 y 7 días. La infección se difunde con rapidez y produce morbilidad muy alta en algunas piaras; en otras, se ha observado una difusión lenta y una morbilidad baja. Cuando se presenta un brote de la enfermedad en una piara, se pueden encontrar animales con anticuerpos para el virus de la EVC pero sin sintomatología clínica. La infección subclínica se atribuye a la exposición de los animales a pequeñas dosis del agente.

El cuadro clínico tiene grandes variaciones, pero es muy similar a la de otras enfermedades vesiculares del cerdo, entre ellas la fiebre aftosa. La sintomatología más severa se presenta en lechones, pero aun en estos la curación es muy rápida y la letalidad insignificante (Loxam y Hedger, 1983). La primera manifestación clínica es la fiebre, que puede llegar a 41 °C y que desaparece en 2 ó 3 días. Las vesículas se observan sobre todo en la parte lateral del rodete coronario; cuando se rompen, queda una erosión con tejido de granulación y epitelio suelto en los bordes. No es frecuente encontrar vesículas en el espacio interdigital, pero pueden estar afectados uno o más de los dedos supernumerarios unas horas antes de que aparezcan lesiones en las pezuñas principales. Un signo prominente de la EVC es la cojera, que se observa sobre todo cuando se obliga al animal a desplazarse sobre un terreno duro. La cojera cesa con la ruptura de las vesículas. La separación de la pared del casco del tejido subyacente es frecuente y comienza siempre por el rodete coronario, pero rara vez se caen las pezuñas enteras como sucede en el caso de la fiebre aftosa. De 5 a 10% de los cerdos pueden presentar vesículas sobre el hocico, en la boca y a veces en los pezones. En algunos brotes en Europa también se ha registrado sintomatología nerviosa como ataxia, convulsiones y desplazamiento en círculos.

Fuente de infección y modo de transmisión. El cerdo es el único huésped natural del virus. Las otras especies domésticas no contraen la infección en condiciones naturales. En ovinos que cohabitan de manera estrecha y prolongada con cerdos enfermos se ha observado la replicación del virus y se ha aislado el agente de la faringe, pero es muy dudoso que en condiciones naturales esta especie pueda contraer la infección y desempeñar algún papel en la transmisión del virus.

La mayor parte de los focos primarios estudiados se originaron por ingestión o contacto con desperdicios crudos y alimentos que contienen productos porcinos infectados; los focos secundarios, por la movilización de animales, contacto en ferias de remate y transporte de los animales en vehículos contaminados. El virus de la EVC puede penetrar en el organismo del cerdo por varias vías. En ensayos expe-

rimentales se ha demostrado que la piel con abrasiones es el tejido más susceptible y que, para infectar a un animal por esa vía, se requiere menos cantidad de virus que por la boca, la nariz o la conjuntiva. Es probable que la vía dérmica sea la ruta más frecuente cuando se inicia un foco. En tal caso, uno o dos cerdos se infectarían por exposición a cantidades relativamente pequeñas del virus presentes en desperdicios crudos u objetos contaminados. Es probable entonces que la infección se introduzca por la vía más sensible, es decir, por la piel lesionada, sobre todo por contacto con la banda coronaria del pie (Mann y Hutchings, 1980). El virus se elimina en grandes cantidades en las secreciones y excreciones del cerdo infectado. El período de máxima capacidad infecciosa abarca las dos primeras semanas después de la infección y los cerdos en contacto pueden infectarse con facilidad. Si no fuera por el hecho de que el virus puede mantenerse durante mucho tiempo fuera del organismo animal, pues puede sobrevivir en las carnes y subproductos de cerdo y resistir el cambio de pH ocasionado por el *rigor mortis* (véase Etiología), el ciclo se agotaría pronto al no haber animales susceptibles (Mann, 1981). Los desperdicios crudos y la movilización de animales son los vehículos más frecuentes de la difusión de la enfermedad de un establecimiento a otro y de un país a otro. Los productos de cerdos sin tratamiento calórico pueden albergar el virus por varios meses. Dada la resistencia del agente a los factores ambientales, su sobrevida en las instalaciones y en el campo puede prolongarse por mucho tiempo (Fenner *et al.*, 1993).

Al parecer, el riesgo para el hombre es insignificante, ya que los pocos casos humanos conocidos tuvieron su origen en la manipulación del virus o por contacto con animales enfermos durante investigaciones de laboratorio; los veterinarios que trabajan en el control de la EVC no han presentado hasta ahora signos de la enfermedad o anticuerpos.

Por su similitud con el coxsackievirus B5 del hombre, se ha especulado que el virus de la EVC pudo haberse originado por una mutación de aquel y que la infección fue transmitida del hombre a los cerdos.

Diagnóstico. Es importante el diagnóstico diferencial entre la enfermedad vesicular del cerdo y otras enfermedades vesiculares, como la fiebre aftosa, la estomatitis vesicular y el exantema vesicular del cerdo. El diagnóstico diferencial solo puede hacerse por pruebas de laboratorio. El virus puede aislarse en cultivo de células o por inoculación en animales de laboratorio. En monocapas de células primarias de riñón de cerdo, o en la línea continua de células de riñón de cerdo IB-RS-2, se obtiene un efecto citopático en un lapso de 1 a 3 días. En cambio, no se observa ese efecto en cultivos de BHK 21 o de riñón de terneros, en contraste con la actividad de los virus de la fiebre aftosa y de la estomatitis vesicular. El virus de la EVC también puede aislarse en ratones lactantes. Para un diagnóstico rápido se dispone de la prueba de fijación del complemento, usando como antígeno el epitelio de las vesículas y un suero hiperinmune obtenido en cobayos con virus purificado en adyuvante oleoso. La prueba de microneutralización es útil para determinar anticuerpos específicos para EVC (OIE, 2003a). Las pruebas serológicas recomendadas para el diagnóstico y para estudios seroepidemiológicos son la contraelectroforesis, el ensayo de inmunosorción enzimática (ELISA) y la prueba de doble inmunodifusión en gelosa. La prueba de neutralización se emplea sobre todo para corroborar los resultados de las pruebas anteriores.

Control. La presencia de la enfermedad vesicular del cerdo no se ha comprobado en África, las Américas, gran parte de Asia y Australia, donde debe tratársela como una enfermedad exótica para prevenir su introducción. En caso de introducción accidental, debe procederse al sacrificio inmediato de los animales enfermos y expuestos. Cualquier brote de EVC en los porcinos debe suponerse que es fiebre aftosa hasta que las pruebas de laboratorio demuestren que no es así (OIE, 2003b). A pesar de que el virus puede sobrevivir mucho tiempo en el suelo, la mayor parte de los países de Asia y Europa lograron erradicar la infección mediante una rigurosa política de sacrificio de las piaras infectadas y la vigilancia de las fronteras para evitar la reinfección.

Bibliografía

Brown, F., P. Talbot, R. Burrows. Antigenic difference between isolates of swine vesicular disease virus and their relationship to Coxsackie B5 virus. *Nature* 245:315-316, 1973.

Brown, F., D. Goodridge, R. Burrows. Infection of man by swine vesicular virus. *J Comp Pathol* 86:409-414, 1976.

De Simone, F., G.F. Panina, E. Lodetti. Diagnosi sierologica della malattia vescicolare dei suini da enterovirus. *Vet Ital* 25:218-228, 1974.

Dhennine, L., L. Dhennine. La maladie vesiculeuse du porc. *Bull Acad Vet Fr* 46:47-51, 1973.

Escribano-Romero E., M.A. Jiménez-Clavero, V. Ley. Swine vesicular disease virus. Pathology of the disease and molecular characteristics of the virion. *Anim Health Res Rev* 1(2):119-126, 2000.

FAO, Oficina Internacional de Epizootias, Organización Mundial de la Salud, *Anuario de sanidad animal*. Roma: FAO; 1992.

Fenner, F.J., E. Poul, J. Gibbs, F.A. Murphy, R. Rott, M.J. Studdert, D.O. White. *Veterinary virology*. 2nd ed. San Diego: Academic Press; 1993.

Graves, J. H. Serological relationship of swine vesicular disease virus and Coxsackie B5 virus. *Nature* 245:314-315, 1973.

House, J.A., C.A. House. Vesicular diseases. En: Leeman, A.D., B.E. Straw, W.L. Mengeling, S. D'Allaire, D.J. Taylor, eds. *Diseases of swine*. 7th ed. Ames: Iowa State University Press; 1992.

Knowles, N.J. Worldwide occurrence of swine vesicular disease [Table]. Institute for Animal Health Website, Pirbright, England [Sitio en Internet]. Disponible en: www.iah.bbsrc.ac.uk/virus/picornaviridae/enterovirus/svd/svdv_occurrence.htm. Acceso el 20 de febrero de 2003.

Knowles, N.J., L.S. Buckley, H.G. Pereira. Classification of porcine enteroviruses by antigenic analysis and cytopathic effects in tissue culture: description of three new serotypes. *Arch Virol* 62:201-208, 1979.

Loxam, J.G., R.S. Hedger. Enfermedad vesicular del cerdo: síntomas, diagnóstico, epidemiología y control. *Rev Sci Tech* 2:41-55, 1983.

Mann, J.A. Swine vesicular disease. En: Gibbs, E.P.J., ed. *Virus diseases of food animals: a world geography of epidemiology and control*. Vol. 2. London, New York: Academic Press; 1981.

Mann, J.A., G.H. Hutchings. Swine vesicular disease: pathways of infection. *J Hyg (Lond)* 84:355-363, 1980.

Mowat, G.N., J.H. Darbyshire, J.F. Huntley. Differentiation of a vesicular disease of pigs in Hong Kong from foot-and-mouth disease. *Vet Rec* 90:618-621, 1972.

Nardelli, L. Malattia vescicolare dei suini (da enterovirus). *Sel Vet* 14:105-113, 1973.

Nobuto, K. The first case of swine vesicular disease in Japan. *Bull Off Int Epiz* 82:561-566, 1974.

Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE). *Manual of Standards for Diagnostic Tests and Vaccines*. 4th ed. Paris: OIE; 2000 [Sitio en Internet]. Disponible en: www.oie.int/eng/normes/mmanual/A_summary.htm. Acceso el 20 de febrero de 2003a.

Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE). Handistatus II [Sitio en Internet]. Disponible en: www.oie.int/hs2/info.asp. Acceso el 20 de febrero de 2003b.

Pohlenz, J., D.M. Williams, H. Keller. Die Vesikularkranheit des Schweines bei ihrem Auftreten in der Schweiz. *Schweiz Arch Tierheilkd* 116:413-422, 1974.

Saurat, P., J.P. Ganiere. La maladie vesiculeuse des suides. *Rev Med Vet* 126:1487-1506, 1975.

Sellers, R.F., K.A. Herniman. The airborne excretion by pigs of swine vesicular disease virus. *J Hyg (Lond)* 72:61-65, 1974.

S.V.D. Fewer outbreaks. *Vet Rec* 97:42, 1975.

Swine vesicular disease. *Vet Rec* 92:234-235, 1973.

Terpstra, C. Vesiculare varkensziekte in Nederland. [La enfermedad vesicular del cerdo en los Países Bajos]. *Tijdschr Diergeneeskd* 117:623-626, 1992.

ENFERMEDAD DE WESSELSBRON

CIE-10 A93.8 Otras fiebres virales especificadas transmitidas por artrópodos

Sinonimia. Fiebre de Wesselsbron.

Etiología. Virus de genoma ARN, perteneciente al género *Flavivirus* (antes grupo B de los arbovirus) de la familia Flaviviridae (anteriormente Togaviridae);¹ forma parte del complejo de los virus transmitidos por mosquitos. Como los otros flavivirus, el virión es redondo y envuelto, de 40 a 50 nm de diámetro.

Distribución geográfica. El virus de Wesselsbron (WSL) se ha aislado de animales y mosquitos en Camerún, Nigeria, República Centroafricana, Senegal, Sudáfrica, Uganda y Zimbabue, y solo de mosquitos en Tailandia. De acuerdo con encuestas serológicas, parece existir también en Angola, Botswana, Madagascar, Mozambique y, posiblemente, Etiopía. Mediante estudios serológicos se ha demostrado que la infección se presenta en una amplia zona de África, al sur del Sahara.

Presentación en el hombre y en los animales. El virus tiene un gran número de huéspedes entre los mamíferos y quizás entre las aves. En las partes bajas de Natal, en Sudáfrica, la prevalencia de anticuerpos neutralizantes en bovinos, ovinos y caprinos llega a 50% y en el sur de África se han presentado varios brotes epizooticos graves en ovinos. La infección subclínica es frecuente también entre la población humana de las áreas enzoóticas. Durante estudios realizados mediante la prueba de seroneutralización, resultaron positivos 36 de 83 individuos examinados en el norte

¹ Todos los flavivirus que pertenecían antes al grupo B de los arbovirus fueron trasladados de la familia Togaviridae a la familia Flaviviridae.

de Kenya, 17 de 54 en Angola, y 48 de 141 en Uganda (Henderson *et al.*, 1970). En Uganda se observó una variación en la prevalencia de una a otra región: resultó nula en las áreas montañosas y alta en la cuenca del Nilo. La infección se presentó con manifestaciones clínicas por lo menos en nueve ocasiones, en personal de laboratorio o de campo que había estado trabajando con el virus o con material que lo contenía. A pesar de la gran difusión del virus y el número de personas infectadas, se registraron pocos casos de la enfermedad y menos aún por picadura de mosquitos.

La enfermedad en el hombre. El período de incubación es de 2 a 4 días. La sintomatología comprende fiebre, cefalalgia, artralgias, mialgias y, a veces, hiperestesia cutánea y una ligera erupción. La fiebre dura unos 2 ó 3 días, pero los dolores musculares pueden persistir por mucho más tiempo. Este cuadro clínico ocurre solo en una pequeña proporción de las personas infectadas. La alta prevalencia de reaccionantes a la prueba de seroneutralización en las áreas endémicas indica que la infección es subclínica con frecuencia, o que los síntomas clínicos leves, como una ligera fiebre, se atribuyen a otras causas.

El tratamiento es sintomático.

La enfermedad en los animales. La distribución, epizootiología y sintomatología clínica son similares a las de la fiebre del valle del Rift. La especie animal más susceptible es la ovina. El período de incubación dura entre 1 y 4 días, a juzgar por las inoculaciones experimentales. Los ovinos de cualquier edad son susceptibles a la infección natural o experimental. La mortalidad de corderitos recién nacidos puede alcanzar proporciones altas. En ovejas preñadas se presentan abortos y una gran mortalidad, debido a las complicaciones. En hembras no preñadas se observa solo una reacción febril, sin otras manifestaciones clínicas. Sin embargo, durante un brote en Sudáfrica en 1957, la enfermedad se manifestó con ictericia, secreción nasal, diarrea, tumefacción en varias partes de la cabeza y una tasa de letalidad alta. No se pudo determinar si en ese brote hubo alguna otra enfermedad concurrente. Sin embargo, se cree que el virus WSL, que tiene un tropismo hepático, puede ser el factor desencadenante de la "ictericia enzoótica" que, en esa región, se debe a una intoxicación crónica de cobre. Así se explica la alta mortalidad y la sintomatología y patología atípicas.

La inoculación experimental de virus WSL en ovinos y caprinos adultos provocó solo una reacción febril de moderada a severa, sin otros signos clínicos o muertes. En estudios histopatológicos se ha demostrado que el hígado resultó afectado y la lesión consistía en pequeños focos de necrosis (Coetzer y Theodoridis, 1982). En otro ensayo experimental con cabritos enanos de África occidental inoculados con una cepa nigeriana del virus, dos días después de la inoculación se observó una viremia que duró solo un día. La letalidad fue de 100% (Baba *et al.*, 1989).

Los bovinos, equinos y porcinos responden a la inoculación experimental con una reacción febril, sin otra sintomatología. No obstante, existe la sospecha de que la infección por el virus WSL puede provocar algunos abortos en los bovinos. En Zimbabue, donde el virus WSL es el flavivirus predominante y alrededor de 50% de los bovinos poseen anticuerpos contra el mismo, solo ocasionalmente se le puede atribuir alteraciones patológicas en el feto o abortos. En bovinos inoculados experimentalmente se observó una reacción febril y viremia. Una vaquillona parió un ternero débil que murió al poco tiempo de nacer; los anticuerpos que tenía podrían haber indicado una infección intrauterina (Blackburn y Swanepoel, 1980).

En marzo de 1996, hubo un brote de la enfermedad por el virus WSL en la provincia Estado Libre, Sudáfrica, que resultó en la muerte de ovejas en una granja cerca de Bultfontein (Jupp y Kemp, 1998)

Fuente de infección y modo de transmisión. La infección por el virus WSL se presenta sobre todo en tierras bajas y húmedas, donde abundan los mosquitos. La enfermedad es estacional: se presenta al final del verano y en el otoño. El virus se aisló repetidas veces de *Aedes circumluteolus* y de *Ae. caballus*, especies que pueden transmitir la infección, como se demostró de modo experimental. Es probable que *Ae. lineatopennis* sea también un vector importante. La infección se transmite de animal a animal y del animal al hombre por la picadura de los mosquitos. La enfermedad clínica en el hombre se presentó sobre todo en personal de laboratorio o de campo que manipulaba virus o material que lo contenía, y que adquirió la infección por contacto o por aerosoles.

Aún no se conoce con claridad el mecanismo del mantenimiento del virus en la naturaleza. Los ovinos y bovinos tienen una viremia de título alto por 3 ó 4 días y pueden servir de fuente de infección para los mosquitos. El virus se aisló de *Desmodillus*, un roedor silvestre que tiene una viremia de una semana de duración. En varias especies de aves silvestres se encontraron anticuerpos contra el virus y se pudo comprobar viremia en aves infectadas experimentalmente.

Diagnóstico. La enfermedad se puede diagnosticar con certeza solo por métodos de laboratorio: aislamiento del virus y serología. Para el aislamiento se usa la sangre o el suero del paciente febril, que se inocula por vía intracerebral en ratones lactantes. En una ocasión se logró aislar el virus de lavado faríngeo. El virus se puede aislar también del hígado y cerebro de fetos ovinos abortados o del bazo e hígado de corderos muertos, inoculando los materiales en ratones lactantes o en cultivo de células de riñón de cordero. El diagnóstico serológico consiste en comprobar la seroconversión mediante las pruebas de inhibición de la hemaglutinación, neutralización, fijación del complemento o ensayo de inmunosorción enzimática (ELISA) (Williams *et al.*, 1997).

Control. Para la inmunización de los ovinos se dispone de una vacuna de virus vivo atenuado, que se está usando de modo simultáneo con la vacuna contra la fiebre del valle del Rift. La vacuna puede provocar el aborto en ovejas preñadas; por tanto, se recomienda su aplicación unas tres semanas antes de la monta. Los corderos nacidos de madres inmunes adquieren una inmunidad pasiva a través del calostro; se recomienda su vacunación después de los seis meses de edad.

En los laboratorios se deben tomar precauciones para no exponer el personal al virus y materiales que lo contienen. Se impone el uso de guantes, ropas protectoras y medidas contra la producción de aerosoles. Se deben tomar las mismas precauciones en las autopsias y trabajos de campo.

Bibliografía

Baba, S.S., A.H. Fagbami, S.A. Omilabu. Wesselsbron virus infection in West African dwarf goats (*Fouta djallon*): virological and immunological studies. *Acta Virol* 33:81-86, 1989.

Blackburn, N.K., R. Swanepoel. An investigation of flavivirus infections of cattle in Zimbabwe Rhodesia with particular reference to Wesselsbron virus. *J Hyg (Lond)* 85:1-33, 1980.

Coetzer, J.A., A. Theodoridis. Clinical and pathological studies in adult sheep and goats experimentally infected with Wesselsbron disease virus. *Onderstepoort J Vet Res* 49:19-22, 1982.

Henderson, B.E., G.B. Kirya, L.E. Hewitt. Serological survey for arboviruses in Uganda, 1967-69. *Bull World Health Organ* 42:797-805, 1970.

Henderson, B.E., D. Metselaar, G.B. Kirya, G.L. Timms. Investigations into yellow fever virus and other arboviruses in the northern regions of Kenya. *Bull World Health Organ* 42:787-795, 1970.

Henning, M.W. *Animal diseases in South Africa*. 3rd ed. Pretoria: Central News Agency; 1956.

Jensen, R. *Diseases of sheep*. Philadelphia: Lea and Febiger; 1974.

Jupp, P.G., A. Kemp. Studies of an outbreak of Wesselsbron virus in the Free State Province, South Africa. *J Am Mosq Control Assoc* 14(1):40-45, 1998.

Justines, G.A., R.E. Shope. Wesselsbron virus infection in a laboratory worker, with virus recovery from throat washing. *Health Lab Sci* 6:46-49, 1969.

Karabatsos, N., ed. *International catalogue of arboviruses including certain other viruses of vertebrates*. 3rd ed. San Antonio: American Society for Tropical Medicine and Hygiene; 1985.

Kokernot, R.H., V.M. Casaca, M.P. Weinbren, B.M. McIntosh. Survey for antibodies against arthropod-borne viruses in the sera of indigenous residents of Angola. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 59:563-570, 1965.

McIntosh, B.M., H.J. Gear. Mosquito-borne arboviruses, primarily in the Eastern hemisphere. En: Hubbert, W.T., W.F. McCulloch, P.R. Schnurrenberger, eds. *Diseases transmitted from animals to man*. 6th ed. Springfield: Thomas; 1975.

Salaiün, J.J., A. Rickenbach, P. Brés *et al.* Les arbovirus isolés à partir de moustiques au Cameroun. *Bull World Health Organ* 41:233-241, 1969.

Weiss, K.E. Wesselsbron virus disease. En: Dalling, T., A. Robertson, eds. *International encyclopedia of veterinary medicine*. Edinburgh: Green; 1966.

Williams, R., M. Schoeman, A. Van Wyk, K. Ross, E.J. Josemans. Comparison of ELISA and HI for detection of antibodies against Wesselsbron disease virus. *Onderstepoort J Vet Res* 64(4):245-250, 1997.

ENFERMEDADES CAUSADAS POR VIRUS HANTA

CIE-10 A98.5 Fiebres hemorrágicas con síndrome renal

Los virus Hanta causan enfermedad en el hombre en muchas partes del mundo. Los dos tipos de enfermedades por virus Hanta son la fiebre hemorrágica con síndrome renal (FHSR), una enfermedad del Viejo Mundo, y el síndrome pulmonar por virus Hanta (SPVH), una enfermedad del Nuevo Mundo.

Sinonimia. FHSR: fiebre hemorrágica de los Balcanes; fiebre hemorrágica epidémica; enfermedad por virus Hantaan; nefroso-nefritis hemorrágica; fiebre hemorrágica coreana; fiebre hemorrágica rusa; nefropatía epidémica; *nefropatia epidemica*; fiebre de Songo. SPVH: síndrome de dificultad respiratoria del adulto por virus Hanta; síndrome cardiopulmonar por virus Hanta.

Etiología. Los virus Hanta pertenecen al género *Hantavirus*, familia Bunyaviridae. Los viriones de esta familia son esféricos, de unos 90–100 nm de diámetro, con una envoltura de bicapa lipídica que cubre tres nucleocápsides de simetría helicoidal. El genoma es de ARN monocatenario con tres segmentos: grande (L), mediano (M) y pequeño (S).

Este género contiene varios virus que difieren antigénicamente del prototipo Hantaan (cuadro 1). La envoltura del virión tiene dos glicoproteínas específicas para cada virus. Cada uno de los virus tiene una especie diferente de roedor como reservorio principal y su efecto clinicopatológico en el hombre también es distinto. En el cuadro 1 se presentan los principales virus Hanta que causan enfermedad en el hombre y se indican sus respectivos reservorios, las enfermedades que producen y su distribución geográfica.

Distribución geográfica. Los virus Hanta están ampliamente distribuidos por gran parte del mundo (cuadro 1).

Presentación en el hombre y en los animales.

A) ASIA. Entre 1950 y 1953, durante la Guerra de Corea, la FHSR fue un grave problema médico y militar para las tropas de las Naciones Unidas, en particular para los soldados estadounidenses. Durante ese período, 3.000 soldados fueron afectados por la enfermedad, con una letalidad general que osciló de 6-8% a más de 33% en algunos brotes pequeños (Traub y Wisseman, 1978).

Corea y Rusia informan entre varios centenares y varios miles de casos de FHSR cada año (Lee, 1996, citado en Schmaljohn y Hjelle, 1997). Entre 1978 y 1992 se notificaron 2.706 casos en la parte oriental de la entonces Unión Soviética, la mayoría de ellos casos severos clínicamente similares a la enfermedad observada en áreas rurales de la República de Corea; la tasa de letalidad varió entre 10 y 15%.

Se examinaron 300.000 pequeños mamíferos de 63 especies de todas las zonas ecológicas de la región: 45 especies resultaron positivas para el antígeno vírico. También resultaron positivas 13 especies de aves.

Corresponde a China más de la mitad de las 150.000 a 200.000 hospitalizaciones por FHSR que se registran cada año (Lee, 1996, citado en Schmaljohn y Hjelle, 1997). La FHSR se ha presentado en 18 provincias del país, con una incidencia anual que varía entre 0,03 y 13 casos por 100.000 habitantes en las distintas jurisdicciones (Cohen, 1982). Se notificaron 90.936 casos en China en 1984, y 103.778 en 1985, con una tasa de letalidad de 7% aproximadamente.

Si bien la FHSR se suele presentar en áreas rurales y silvestres, en la ciudad de Osaka, Japón, se presentaron 100 casos con 2 defunciones entre 1960 y 1972. Desde 1976, se presentaron brotes entre el personal de laboratorio con más de 100 casos y 1 defunción; la fuente de infección fueron ratas de laboratorio (Sugiyama *et al.*, 1984). También se presentan casos aislados entre los pobladores rurales del Japón (Umenai *et al.*, 1981). El antígeno vírico fue detectado en el ratón de campo japonés de gran tamaño (*Apodemus speciosus*) y en el ratón microtino japonés (*Microtus*

Cuadro 1. Virus Hanta, familia Bunyaviridae, relacionados con enfermedad humana.

Especie	Enfermedad	Reservorio(s) principal(es)	Distribución del virus
Hantaan (HTN)	FHSR ^a	<i>Apodemus agrarius</i> (ratón de campo)	China, Rusia, Corea
Dobrava Belgrado (DOB)	FHSR	<i>Apodemus flavicolis</i> (ratón de cuello amarillo)	Balcanes, Europa central y nordoriental
Seoul (SEO)	FHSR	<i>Rattus norvegicus</i> (rata noruega)	Mundial
Puumala (PUU)	FHSR	<i>Clethrionomys glareolus</i> (topillos rojos)	Europa, Rusia, Escandinavia
Sin Nombre (SN)	SPVH ^b	<i>Peromyscus maniculatus</i> (ratón ciervo)	Estados Unidos, Canadá
New York (NY)	SPVH	<i>Peromyscus leucopus</i> (ratón de pata blanca) <i>P. maniculatus</i>	Estados Unidos
Black Creek Canal (BCC)	SPVH	<i>Sigmodon hispidus</i> (rata del algodón)	Estados Unidos
Bayou (BAY) ^c	SPVH	<i>Oryzomys palustris</i> (rata del arroz)	Estados Unidos
Andes (AND)	SPVH	<i>Oligoryzomys longicaudatus</i> ^e (rata rabilarga pigmea del arroz)	Argentina, Uruguay
Araraquara (ARA)	SPVH	Desconocido	Brasil
Bermejo (BMJ)	SPVH	<i>Oligoryzomys chacoensis</i> ^e	Bolivia
Choclo	SPVH	<i>Oligoryzomys fulvescens</i>	Panamá
Lechiguanas (LEC)	SPVH	<i>Oligoryzomys flavescens</i>	Argentina
Laguna Negra (LN)	SPVH	<i>Calomys laucha</i> (ratón vespertino)	Bolivia, Paraguay
Oran (ORN)	SPVH	<i>Oligoryzomys longicaudatus</i> ^e (rata rabilarga pigmea del arroz)	Argentina
HU396904	SPVH	Desconocido	Argentina
Aún sin denominar ^{c,d}	SPVH	<i>Calomys laucha</i> (ratón vespertino)	Paraguay

^a Fiebre hemorrágica con síndrome renal (FHSR)

^b Síndrome pulmonar por virus hanta (SPVH)

^c Aún no aislado en cultivo celular.

^d Virus para los que se dispone de caracterización incompleta, pero para los que claras pruebas indican que son únicos.

^e Huésped sospechado, pero no confirmado.

Fuente: Adaptado de: Schmaljohn, C., B. Hjelle. Hantaviruses: A global disease problem [Table 1]. *Emerg Infect Dis* 3(2):95–104, 1997.

Galeno H., J. Mora, E. Villagra, J. Fernandez, J. Hernandez, G.J. Mertz *et al.* First human isolate of Hantavirus (Andes virus) in the Americas. *Emerg Infect Dis* 8(7):657–661, 2002.

Mendes W.S., N.J. Aragao, H.J. Santos, L. Raposo, P.F. Vasconelos, E.S. Rosa *et al.* Hantavirus pulmonary syndrome in Anajatuba, Maranhão, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 43(4):237–240, 2001.

Milazzo, M.L., E.J. Eyzaguirre, C.P. Molina, C.F. Fulhorst. Maporal viral infection in the Syrian golden hamster: A model of hantavirus pulmonary syndrome. *J Infect Dis* 186(10):1390–1395, 2002.

Nemirov K., O. Vapalahti, A. Lundkvist, V. Vasilenko, I. Golovljova, A. Plyusnina *et al.* Isolation and characterization of Dobrava hantavirus carried by the striped field mouse (*Apodemus agrarius*) in Estonia. *J Gen Virol* 80(Pt 2):371–379, 1999.

Cuadro 1. Continuación.

Padula, P., M.G. Della Valle, M.G. Alai, P. Cortada, M. Villagra, A. Gianella. Andes virus and first case report of Bermejo virus causing fatal pulmonary syndrome. *Emerg Infect Dis* 8(4):437-439, 2002.

Powers, A.M., D.R. Mercer, D.M. Watts, H. Guzman, C.F. Fulhorst, V.L. Popov *et al.* Isolation and genetic characterization of a hantavirus (Buyaviridae: Hantavirus) from a rodent, *Oligoryzomys microtis* (Muridae), collected in northeastern Peru. *Am J Trop Med Hyg* 61(1):92-98, 1999.

Schutt M., P. Gerke, H. Meisel, R. Ulrich, D.H. Kruger. Clinical characterization of Dobrava hantavirus infections in Germany. *Clin Nephrol* 55(5):371-374, 2001

Sibold, C., R. Ulrich, M. Labuda, A. Lundkvist, H. Martens, M. Schutt *et al.* Dobrava hantavirus causes hemorrhagic fever with renal syndrome in central Europe and is carried by two different *Apodemus* mice species. *J Med Virol* 63(2):158-167, 2001.

Vincent, M.J., E. Quiroz, G. Gracia, A.J. Sanchez, T.G. Ksiazek, P.T. Kitsutani *et al.* Hantavirus pulmonary syndrome in Panama: Identification of novel hantaviruses and their likely reservoirs. *Virology* 277(1):14-19, 2000.

Yahnke, C.J., P.L. Meserve, T.G. Ksiazek, J.N. Mills. Patterns of infection with Laguna Negra virus in wild populations of *Calomys laucha* in the central Paraguayan chaco. *Am J Trop Med Hyg* 65(6):768-776, 2001.

montebelli) (Umenai *et al.*, 1981). En Hokkaido, Japón, de 2.791 *Rattus norvegicus* capturadas, se obtuvo una tasa de infección de 73,4% en ratas de 6 meses y más de edad, y de 15,2% en animales más jóvenes. Asimismo, se encontró que las ratas estaban infectadas en forma persistente en presencia de anticuerpos neutralizantes (Arikawa *et al.*, 1994).

B) EUROPA. Entre 1978 y 1992 hubo un total de 65.906 casos de FHRS (la mayoría de ellos leves) en la parte europea de la entonces Unión Soviética, con una tasa de letalidad que osciló entre 1 y 2%. El virus Puumala, agente de la nefropatía epidémica, es el hantavirus predominante en Europa continental. En Alemania hubo un brote de 88 casos de nefropatía epidémica en 1990. Entre septiembre de 1992 y septiembre de 1993, en la región de Ardenas, en la frontera franco belga, se registraron 133 casos de nefropatía epidémica en áreas densamente forestadas y en nueve focos por lo menos. Más de 80% de los pacientes tuvieron que ser hospitalizados (Clement *et al.*, 1994).

El reservorio principal del virus Puumala es el ratón *Clethrionomys glareolus*, que habita en los bancos de los ríos. En Bélgica, 44 de 210 ratones capturados tenían anticuerpos para el virus y se observaron varias seroconversiones durante las capturas y recapturas de los animales (Verhagen *et al.*, 1986). En una región endémica del norte de Suecia, un estudio determinó que la tasa anual de incidencia de la enfermedad fue de 2,858 hombres y 0,777 mujeres por 1.000 habitantes. La incidencia más alta correspondió al grupo de edad de 20 a 39 años. La prevalencia serológica aumentó con la edad y alcanzó a 40% de los hombres y 15% de las mujeres en el grupo de 60 años y más (Niklasson *et al.*, 1987). De 276 *C. glareolus* capturadas en varias regiones del norte de Suecia, 41 resultaron serológicamente positivas y en 22 se detectó el antígeno del virus. En contraste, en el sur de Suecia solamente 1 de 181 ejemplares examinados tenía anticuerpos (Niklasson y Le Duc, 1987).

En los Balcanes, a diferencia de la enfermedad benigna que causa el virus Puumala, están activos otros dos virus: el virus Hantaan, que es el prototipo del género, y el Dobrava Belgrado que causa una enfermedad hemorrágica severa con síndrome renal. Este último virus existe en Albania, Alemania, Austria, Bosnia y Herzegovina, Eslovaquia, Eslovenia y varias regiones de Serbia. Un estudio de *A. flavicollis* de la parte nordeste de Eslovenia, reveló que 20% tenían antígeno para el

virus Dobrava Belgrado en sus pulmones (Avsic-Zupanc *et al.*, 1992; Taller *et al.*, 1993). También se ha identificado al ratón de campo *Apodemus agrarius* como reservorio del virus Dobrava Belgrado en Europa Central (Sibold *et al.*, 2001) y se encontró que es portador del virus también en Europa nordoriental (Nemirov *et al.*, 1999).

C) AMÉRICA DEL NORTE. Antes de 1993, el único virus Hanta que se conocía como patógeno humano en Norteamérica era el virus Seoul. En el puerto de Baltimore, Estados Unidos, y en varios otros se hicieron estudios para conocer la prevalencia de anticuerpos para el virus en las ratas. En Baltimore se encontró la infección muy diseminada, y tanto la prevalencia como el título de anticuerpos aumentaron con el avance de la edad de los animales (Childs *et al.*, 1985). En investigaciones realizadas por este autor y por varios otros, también se detectaron anticuerpos en personas, con una prevalencia muy variable. Sin embargo, la enfermedad no fue reconocida clínicamente. Con el fin de examinar la posible asociación entre la infección por el virus Hanta y la enfermedad renal, en Baltimore se examinó serológicamente a 8.080 personas. La prevalencia serológica global del virus Hanta fue de 0,25%; en un grupo de pacientes con proteinuria se encontró una tasa de 1,46% y en otro grupo de pacientes sometidos a hemodiálisis una tasa de 2,76%. La infección por virus Hanta estuvo consistentemente asociada al diagnóstico de enfermedad renal hipertensiva en ambos grupos. Según los investigadores, 6,5% de pacientes con una enfermedad renal terminal por hipertensión resultaron positivos para el virus (Glass *et al.*, 1993).

En 1993 apareció una enfermedad nueva en el sudoeste de los Estados Unidos. Desconocida para las autoridades de salud pública, se la mencionó inicialmente en la prensa como “la enfermedad misteriosa”, pero luego se la denominó “síndrome pulmonar por virus Hanta”. El agente etiológico resultó ser un nuevo virus perteneciente al género *Hantavirus*, al que se denominó “Sin Nombre”. Se determinó que su reservorio era el ratón ciervo (*Peromyscus maniculatus*), del que se aisló el virus (CDC, 1994). Los roedores capturados durante la investigación del brote presentaron una tasa general de prevalencia de anticuerpos de virus Hanta de 30,4% en *P. maniculatus*. Estudios retrospectivos posteriores hallaron pruebas de infección en humanos previa a ese brote (CDC, 2000a).

Desde entonces, se confirmó la presencia en los Estados Unidos de varios nuevos virus Hanta causantes de enfermedad en el hombre, entre ellos el virus de Bayou, el virus del Black Creek Canal y el virus de Nueva York (CDC, 2000a). Al 15 de enero de 2003, se habían notificado en total 333 casos de SPVH, de los cuales 38% resultaron mortales. La edad de los pacientes osciló entre 10 y 75 años, con una edad media de 37 años; 61% eran hombres y 39% mujeres. El SPVH se notificó en 31 estados, incluidos la mayoría de los que están al oeste del río Mississippi, así como algunos estados orientales (CDC, 2003).

El primer caso de SPVH en el Canadá se detectó en 1994 en la Columbia Británica; otros casos se identificaron retrospectivamente, el más antiguo correspondiente a 1989, en Alberta. Al 31 de diciembre de 1999, se habían notificado 32 casos de SPVH en el Canadá, 12 (38%) de ellos mortales (Health Canada, 2000).

D) AMÉRICA CENTRAL Y EL CARIBE. Un brote de 12 casos de una enfermedad similar al SPVH se observó en Panamá entre 1999 y 2000. Se encontró que el agente causal era un nuevo virus Hanta, el virus Choclo (Vincent *et al.*, 2000). Al fin de

2001, se habían notificado en total 29 casos en Panamá (OPS, 2002). En Costa Rica y México se han hallado roedores portadores de virus Hanta similares al virus Sin Nombre, pero estos no han sido asociados con la enfermedad en el hombre (CDC, 2000b). En Barbados también se encontraron pruebas serológicas de infección por virus Hanta en humanos y roedores; *Rattus norvegicus* podría ser el huésped (Groen *et al.*, 2002).

E) AMÉRICA DEL SUR. Aunque el SPVH se describió por primera vez en América del Norte, ahora se sabe que es más común en América del Sur, donde tanto la Argentina como Bolivia, Brasil, Chile, Paraguay y Uruguay han notificado casos. El cuadro 2 indica el número de casos notificados entre 1993 y 2001 en América del Sur.

De acuerdo con un estudio realizado en la Argentina, en 1987 se detectaron infecciones subclínicas causadas por virus Hanta en 12,5% del personal de laboratorio que tenía contacto con roedores. Se detectaron anticuerpos para *Hantavirus* en 3 de 4 bioterios, con una prevalencia de 22,5%. De 17 cricétidos silvestres (*Calomys musculinus*), 4 resultaron serológicamente positivos. En el puerto de la ciudad de Buenos Aires, 31 ratas estudiadas resultaron negativas (Weissenbacher *et al.*, 1990).

F) ÁFRICA. Se cuenta con poca información sobre la infección por virus Hanta en este continente. En el Gabón, se detectaron anticuerpos en 1 de 30 sueros humanos. En Kabrousse, Senegal, se encontró una seroprevalencia de 16,5% entre los habitantes y 31% en las ratas. Desde 1985, en la República Centroafricana se estuvo haciendo un examen serológico para el virus Hantaan en pacientes con disfunción renal de etiología desconocida. De 305 pacientes, 4 tuvieron una seroconversión y 10 tuvieron un título significativo de IgG. Todos los intentos de aislar el virus fracasaron. Algunos pacientes tuvieron una insuficiencia renal pasajera y hepatitis de etiopatogenia imprecisa, que evolucionaron hacia la recuperación (González *et al.*, 1988). Un estudio realizado en las zonas boscosas de ese país entre 1994 y 1997 halló una prevalencia de anticuerpos IgG para virus Hantaan de 2% en las muestras serológicas de 1.762 personas examinadas mediante inmunoválculo enzimático (Nakounne *et al.*, 2000). En Madagascar se detectaron anticuerpos en las ratas y también en algunas personas que habían tenido contacto con ellas. Un estudio de 1989 entre niños en edad escolar de cuatro aldeas en una zona del delta del Nilo,

Cuadro 2. Casos notificados de síndrome pulmonar por virus Hanta (SPVH) en América del Sur, 1993–2001.

País	Año									Total
	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	
Argentina	–	–	–	–	47	61	76	52	74	310
Bolivia	–	–	–	–	1	1	1	3	5	11
Brasil	3	–	1	3	–	11	26	54	69	167
Chile	–	–	1	3	30	35	26	31	78	204
Paraguay	–	16	15	5	4	5	4	15	27	91
Uruguay	–	–	–	–	2	3	12	6	4	27

Fuente: Adaptado de Organización Panamericana de la Salud. [VII. Enfermedades virales. II Reunión Conjunta de Vigilancia para Enfermedades Emergentes en el Amazonas y la Región del Cono Sur (Atlanta, Georgia, 23–24 de marzo, 2002)]. Washington, D.C.: OPS; 2002.

reveló una prevalencia de 9% (28 sobre 315) de anticuerpos para el virus Hantaan (Corwin *et al.*, 1992).

La enfermedad en el hombre. El período de incubación generalmente dura entre 2 y 3 semanas. El cuadro 3 presenta un panorama general de las características distintivas de las enfermedades causadas en el hombre por los virus Hanta. La siguiente sección brinda información más específica relativa a las características de esas enfermedades.

A) **FIEBRE HEMORRÁGICA CON SÍNDROME RENAL (FHSR).** Las formas más graves de FHSR son las que causan los virus Hantaan y Dobrava Belgrado.

Lee y Van der Groen subdividen el curso de FHSR de la forma grave en 5 fases: febril, hipotensiva, oligúrica, diurética y convaleciente. La fase febril dura entre 3 y 7 días con 40 °C de temperatura y más, escalofríos, malestar y mialgias generalizadas.

Cuadro 3. Características clínicas distintivas de la fiebre hemorrágica con síndrome renal (FHSR) y el síndrome pulmonar por virus Hanta (SPVH).

Enfermedad	Agentes patógenos	Características distintivas ^a
FHSR (moderada-grave) Tasa de mortalidad 1%–15%	HTN, SEO, DOB	hemorragia +++ azotemia/ proteinuria +++/++++ permeabilidad capilar pulmonar +/++ miositis +/+++ congestión conjuntival ++/++++ dolor de ojos/miopía ++/++++
FHSR (leve) Tasa de mortalidad <1%	PUU	hemorragia + azotemia/ proteinuria +/++++ permeabilidad capilar pulmonar –/+ miositis + congestión conjuntival + dolor de ojos/miopía ++/++++
SPVH (prototipo) Tasa de mortalidad >40%	SN, NY	hemorragia + azotemia/ proteinuria + permeabilidad capilar pulmonar ++++ miositis – congestión conjuntival –/+ dolor de ojos/miopía –
SPVH (variante renal) Tasa de mortalidad >40%	BAY, BCC, Andes	hemorragia + azotemia/ proteinuria ++/+++ permeabilidad capilar pulmonar +++/++++ miositis ++/++++ congestión conjuntival –/++ dolor de ojos/miopía –

^a Frecuencia y manifestación de la característica: – rara notificación; + infrecuente o manifestación leve; ++, +++, ++++ más frecuente y manifestación severa.

Fuente: Schmaljohn, C., B. Hjelle. Hantaviruses: A global disease problem. *Emerg Infect Dis* 3(2): 95–104, 1997.

Se puede observar un edema extenso del peritoneo debido a la permeabilidad aumentada de los capilares, lo que explica el fuerte dolor abdominal y lumbar. Son hallazgos característicos los enrojecimientos de la cara, cuello y tórax, y la congestión de las conjuntivas, paladar y faringe. Al cabo de esta fase, se notan petequias en diferentes partes del cuerpo y una proteinuria pronunciada. La fase hipotensiva se instala abruptamente y dura entre algunas horas y dos días. Pronto pueden observarse los clásicos signos de shock. Un tercio de las defunciones obedece a un shock irreversible. Las hemorragias capilares son frecuentes. También puede aparecer la oliguria y aumentan la urea en la sangre y la creatinina. La fase oligúrica dura entre 3 y 7 días y muchos pacientes se vuelven hipertensos; las náuseas, los vómitos y también las hemorragias son frecuentes. Aproximadamente 50% de las defunciones se presentan en esta fase. La recuperación se inicia con la instalación de la diuresis. La convalecencia dura de 2 a 3 meses. Las otras formas (leve y moderada) son de sintomatología más variada y menos pronunciada, con una letalidad menor.

La FHSR causada por el virus Seoul, es comúnmente más leve que la causada por el virus Hantaan, pero algunos casos pueden ser graves. Las características clínicas son fiebre alta, fatiga, anorexia, vómitos, dorsalgia, mialgia, dolor abdominal, petequias en el paladar blando, hepatomegalia, proteinuria, trombocitopenia y linfocitosis. También se observa una leve disfunción renal y hepática.

En la FHSR causada por el virus Puumala (*nephropathia epidemica*) predomina la disfunción renal y las hemorragias son mucho menos frecuentes; 90% de los casos son leves. Los síntomas principales son: iniciación súbita, cefalalgia, fiebre, aumento de la creatinina sérica, proteinuria o hematuria. Se observan algunas diferencias clínicas entre distintas áreas geográficas y países.

El tratamiento de los pacientes con FHSR es de apoyo. Durante la fase febril, el enfermo tiene que guardar cama; están indicadas la sedación, la administración de analgésicos y el mantenimiento del equilibrio de los líquidos. Cuando se presenta, se debe corregir la hipotensión. En la fase oligúrica, el líquido debe restringirse solo al volumen necesario para compensar las pérdidas y se debe tratar la hipocaliemia cuando se presenta. En los casos graves, es necesario recurrir a hemodiálisis. En la fase diurética, se ha de cuidar el equilibrio de los líquidos y los electrolitos (OMS, 1985).

B) SÍNDROME PULMONAR POR VIRUS HANTA (SPVH). El SPVH, por lo común la enfermedad más grave de las causadas por virus Hanta, afecta sobre todo a los pulmones. En la fase prodrómica febril hay escalofríos, mialgias, dolor de cabeza y dolores abdominales; en la fase pulmonar que le sigue, hay tos y un desarrollo rápido de insuficiencia respiratoria. La defunción se debe a un edema pulmonar bilateral (no cardiogénico), ocasionado por el aumento de la permeabilidad de los capilares de los alvéolos. En algunos casos se presenta una hipotensión pronunciada. En muchos casos descritos en América del Sur, la infección por el virus Andes fue asintomática o causó solo una enfermedad leve (C. Johnson, datos no publicados, citados en Toro *et al.*, 1998).

Para el síndrome pulmonar por Hantavirus, se recomienda la ventilación pulmonar temprana y un cuidadoso monitoreo del equilibrio líquido de los electrolitos y la presión arterial. Se experimentó con pacientes la droga antivírica ribavirina por vía endovenosa con éxito aparente, sobre todo si se administra temprano en la enfermedad, pero actualmente se cuestiona su utilidad.

La enfermedad en los animales. Los roedores, reservorios naturales del virus, no presentan una infección sintomática. Sin embargo, los estudios han mostrado que si se inoculan ratas dentro de las 24 horas de nacidas, muchas mueren aproximadamente 30 días después. Las ratas que sobreviven mantienen el virus en forma persistente hasta 25 semanas después de la inoculación y se puede volver a aislar el virus de casi todos los órganos. En cambio, en ratas de 6 semanas de vida inoculadas con el virus se pudo volver a aislar el virus de varios órganos, pero su concentración disminuyó progresivamente. En ratas infectadas a las pocas horas de nacer predominaron los anticuerpos IgM con un título alto durante mucho tiempo, pero ellos no liberaban a los animales de la infección (Yamanouchi *et al.*, 1984; Tanishita *et al.*, 1986). Otro estudio encontró que la viremia en los roedores dura de 7 a 10 días, pero el agente persiste en los tejidos por lo menos durante 100 días (el lapso de observación de la infección experimental en *Apodemus agrarius coreae*) sin producir síntomas clínicos (Lee *et al.*, 1981).

Fuente de infección y modo de transmisión. La enfermedad se manifiesta en diferentes ambientes ecológicos, tales como campos agrícolas, bosques, casas y jardines. El hombre contrae la infección al penetrar en el hábitat de los roedores o, a la inversa, cuando los roedores invaden las viviendas, jardines y depósitos de alimentos del hombre. Algunas epidemias se originan durante los meses de otoño e invierno, cuando los roedores invaden viviendas y jardines. La enfermedad predomina entre hombres adultos cuando se contrae la infección en los bosques o campos de cultivo; en contraste, durante las epidemias urbanas no hay mayor diferencia en la incidencia por sexo o edad.

Los reservorios del mantenimiento del virus en la naturaleza son los roedores. Cada hantavirus tiene su propio roedor que actúa como reservorio (véase el cuadro 1).

La duración de la viremia en los roedores infectados y la persistencia del virus en los tejidos parecería indicar que esos animales pueden contaminar el ambiente durante mucho tiempo con sus excreciones y secreciones (Lee *et al.*, 1981). La detección del virus en la grasa marrón de *Clethrionomys glareolus* y otros roedores, indicaría que este puede ser un importante lugar para la persistencia del virus durante el invierno (Gavrilovskaya *et al.*, 1983).

El hombre contrae la infección por contacto con los roedores y sus excretas sobre todo por transmisión aerógena, aunque las mordeduras de roedor también pueden dar lugar a infección (Dournon *et al.*, citado en Schmaljohn y Hjelle, 1997). En la Argentina y Chile se han registrado casos de SPVH transmitidos de persona a persona, si bien esta vía de infección se considera rara y solo se ha documentado para el virus Andes (Padula *et al.*, 1998; Toro *et al.*, 1998; Wells *et al.*, 1997).

Se sospecha que las epidemias en las ciudades se originan sobre todo por la contaminación de los alimentos con excretas de los roedores que invaden las viviendas y depósitos de alimentos. Las vías más probables de penetración del agente etiológico serían sobre todo la respiratoria y, menos frecuentemente, la digestiva.

Diagnóstico. El diagnóstico serológico de la infección por virus Hanta se puede hacer mediante la demostración de la seroconversión por medio de la prueba de inmunofluorescencia indirecta o la de neutralización. La prueba de inmunofluorescencia detecta anticuerpos grupo-específicos para virus Hanta. Para determinar el virus que causó la enfermedad es necesario recurrir a la prueba de neutralización por reducción de placas con los diferentes virus del género. Un diagnóstico diferencial

se puede obtener también por la prueba "Western blot". Los anticuerpos aparecen durante la primera semana de la enfermedad y persisten durante muchos años. Por medio del ensayo de inmunosorción enzimática (ELISA), se pueden distinguir los anticuerpos IgM e IgG. En especímenes de autopsia, se puede usar la prueba inmunohistoquímica para detectar el antígeno vírico. Se obtuvieron muy buenos resultados con material de autopsia por medio de la amplificación de la secuencia de ARN de hantavirus específico mediante la prueba de reacción en cadena de la polimerasa. En especímenes de pulmón y riñones fijados en formol, se pudo demostrar el hantavirus causante de la enfermedad mediante el análisis histoquímico con anticuerpos monoclonales.

El virus se puede aislar en células VERO E6 con sangre y suero tomados durante la primera fase de la enfermedad. Los virus Hanta son difíciles de aislar. Con frecuencia, es necesario hacer varios pasajes ciegos antes de poder detectar el antígeno. El virus no es citopático.

Control. Las medidas de control de los roedores en las aldeas y pueblos han permitido reducir la gravedad de los brotes. En tal sentido, es importante reducir las fuentes de alimentos y refugios de los roedores en las casas y en sus alrededores y usar trampas y rodenticidas. En áreas endémicas de peste, es necesario usar previamente insecticidas. Se recomienda tomar las precauciones debidas cuando se hace la limpieza de las áreas infestadas por roedores con desinfectantes en cantidades abundantes. No se debe tocar a los ratones muertos con las manos desnudas, sino con guantes plásticos o de goma.

Los trabajadores en contacto frecuente con roedores deberían usar máscaras faciales protectoras y guantes al manipular esos animales o las trampas que los contienen, y desinfectar los guantes antes de quitárselos (Mills *et al.*, 2002).

Bibliografía

Arikawa, J., M. Ito, J.S. Yao, H. Kariwa, I. Takashima, N. Hashimoto. Epizootiological studies of hantavirus infection among urban rats in Hokkaido, Japan: evidences for the persistent infection from the sero-epizootiological surveys and antigenic characterizations of hantavirus isolates. *J Vet Med Sci* 56:27-32, 1994.

Avsic-Zupanc, T., S.Y. Xiao, R. Stojanovic, A. Gligic, G. van der Groen, J.W. LeDuc. Characterization of Dobrava virus: a hantavirus from Slovenia, Yugoslavia. *J Med Virol* 38:132-137, 1992.

Brummer-Korvenkontio, M., A. Vaheri, T. Hovi *et al.* Nephropathia epidemica: detection of antigen in bank voles and serologic diagnosis of human infection. *J Infect Dis* 141:131-134, 1980.

Canada, Health Canada, Population and Public Health Branch. Hantavirus pulmonary syndrome in Canada, 1989-1999. *Canada Comm Dis Report* 26(8), 2000.

Casals, J., H. Hoogstraal, K.M. Johnson, A. Shelokov, N.H. Wiebenga, T.H. Work. A current appraisal of hemorrhagic fevers in the U.S.S.R. *Am J Trop Med Hyg* 15:751-764, 1966.

Casals, J., B.E. Henderson, H. Hoogstraal, K.M. Johnson, A. Shelokov. A review of Soviet viral hemorrhagic fevers, 1969. *J Infect Dis* 122:437-453, 1970.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: hantavirus disease, 1993. *MMWR Morb Mort Wkly Rep* 42:612-614, 1993.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Hantavirus pulmonary syndrome: United States, 1993. *MMWR Morb Mort Wkly Rep* 43:45-48, 1994.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Hantavirus pulmonary syndrome—Chile, 1997. *MMWR Morb Mort Wkly Rep* 46(40):949-951, 1997.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). All about hantavirus: Ecology. 2000a [Sitio en Internet]. Disponible en: www.cdc.gov/ncidod/diseases/hanta/hps/noframes/phys/ecology.htm. Acceso el 24 de enero de 2003.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). All about hantavirus: Hantavirus in South and Central America. 2000b [Sitio en Internet]. Disponible en: www.cdc.gov/ncidod/diseases/hanta/hps/noframes/argentina.htm. Acceso el 24 de enero de 2003.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). All about hantavirus. Case information: Hantavirus pulmonary syndrome case count and descriptive statistics as of January 15, 2003 [Sitio en Internet]. Disponible en: www.cdc.gov/ncidod/diseases/hanta/hps/noframes/case-info.htm. Acceso el 24 de enero de 2003.

Childs, J.E., G.W. Korch, G.A. Smith, A.D. Terry, J.W. Leduc. Geographical distribution and age related prevalence of antibody to Hantaan-like virus in rat populations of Baltimore, Maryland, USA. *Am J Trop Med Hyg* 34:385-387, 1985.

Childs, J.E., G.E. Glass, G.W. Korch *et al.* Evidence of human infection with a rat-associated Hantavirus in Baltimore, Maryland. *Am J Epidem* 127:875-878, 1988.

Clement, J., P. Mc Kenna, P. Colson *et al.* Hantavirus epidemic in Europa, 1993. *Lancet* 343:114, 1994.

Cohen, M.S. Epidemic hemorrhagic fever revisited. *Rev Infect Dis* 4:992-995, 1982.

Corwin, A., M. Habib, J. Olson, D. Scott, T. Ksiazek, D.M. Watts. The prevalence of arboviral, rickettsial, and Hantaan-like antibody among schoolchildren in the Nile river delta of Egypt. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 86(6):667-679, 1992.

Dournon, E., B. Moriniere, S. Matheron, P. Girard, J. Gonzalez, F. Hirsch *et al.* HFRS after a wild rodent bite in the hautesavoie—and risk of exposure to Hantaan-like virus in Paris laboratory. *Lancet* 1:676-677; 1984. Citado en: Schmaljohn, C., B. Hjelle. Hantaviruses: A global disease problem. *Emerg Infect Dis* 3(2):95-104, 1997.

Gavrilovskaya, I.N., N.S. Apekina, YuA Myasnikov *et al.* Features of circulation of hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) virus among small mammals in the European U.S.S.R. *Arch Virol* 75:313-316, 1983.

Glass, G.E., A.J. Watson, J.W. LeDuc, G.D. Kelen, T.C. Quinn, J.E. Childs. Infection with ratborne hantavirus in US residents is consistently associated with hypertensive renal disease. *J Infect Dis* 167:614-620, 1993.

Gonzalez, J.P., C.C. Mathiot, J.C. Bouquety *et al.* Status of Hantavirus in the Central African Republic. *Ann Inst Pasteur Virol* 139:301-304, 1988.

Groen J., P. Koraka, C.N. Edwards, S.L. Branch, K.O. Douglas, A.D. Osterhaus, P.N. Levett. Serological evidence of hantavirus in humans and rodents in Barbados. *J Infect* 45(2):109-111, 2002.

Hung, T., S.M. Xia, T.X. Zhao *et al.* Morphological evidence for identifying the viruses of hemorrhagic fever with renal syndrome as candidate members of the Bunyaviridae family. Brief report. *Arch Virol* 78:137-144, 1983.

Kohn, D.F., S.W. Barthold. Biology and diseases of rats. En: Fox, J.G., B.J. Cohen, F.M. Loew, eds. *Laboratory animal medicine*. Orlando: Academic Press; 1984.

LeDuc, J.W. Epidemiology of Hantaan and related viruses. *Lab Anim Sci* 37:413-418, 1987.

Lee, H.W. Epidemiology and pathogenesis of hemorrhagic fever with renal syndrome. En: Elliott, R.M., ed. *The Bunyaviridae*. New York: Plenum Press; 1996. Citado en: Schmaljohn, C., B. Hjelle. Hantaviruses: A global disease problem. *Emerg Infect Dis* 3(2):95-104, 1997.

Lee, H.W., P.W. Lee, K.M. Johnson. Isolation of the etiologic agent of Korean Hemorrhagic fever. *J Infect Dis* 137:298-308, 1978.

Lee, H.W., G.R. French, P.W. Lee, L.J. Baek, K. Tsuchiya, R.S. Foulke. Observations on natural and laboratory infection of rodents with the etiologic agent of Korean hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg* 30:477-482, 1981.

Lee, H.W., G. van der Groen. Hemorrhagic fever with renal syndrome. *Prog Med Virol* 36:62-102, 1989.

Leirs, H., R. Verhagen, A. Lefevre. L'hantavirose une anthroozoonose mal connue. *Ann Med Vet* 133:653-662, 1989.

Maiztegui, J.I., J.L. Becker, J.W. LeDuc. Actividad de virus de la fiebre hemorrágica de Corea o virus muroide en ratas del puerto de la Ciudad de Buenos Aires. En: 28.^a Reunión Científica Anual de la Sociedad Argentina de Investigación Clínica. Mar del Plata, 21-24 noviembre, 1983.

Mills, J.N., A. Corneli, J.C. Young, L.E. Garrison, A.S. Khan, T.G. Ksiazek. Hantavirus pulmonary syndrome—United States: Updated recommendations for risk reduction. *MMWR Morb Mort Wkly Rep* 51(RR09):1-12, 2002.

Nakounne, E., B. Selekon, J. Morvan. [Microbiological surveillance: viral hemorrhagic fever in Central African Republic: current serological data in man]. *Bull Soc Pathol Exot* 93(5):340-347, 2000.

Niklasson, B., J. LeDuc. Epidemiology of nephropathia epidemica in Sweden. *J Infect Dis* 155:269-276, 1987.

Niklasson, B., J. LeDuc, K. Nyström, L. Nyman. Nephropatia epidemica: incidence of clinical cases and antibody prevalence in an endemic area of Sweden. *Epidemiol Infect* 99:559-562, 1987.

Organización Mundial de la Salud (OMS). *Fiebres hemorrágicas víricas. Informe de un Comité de Expertos*. OMS: Ginebra; 1985. (Serie de Informes Técnicos 721).

Organización Panamericana de la Salud (OPS). Importancia de las virosis transmitidas por artrópodos y roedores para la salud pública en las Américas. *Bol Epidemiol* 4(3):1-4, 1983.

Padula, P., A. Edelstein, S.D.L. Miguel, N.M. Lopez, C.M. Rossi, R.D. Rabinovich. Hantavirus pulmonary syndrome (HPS) outbreak in Argentina: Molecular evidence for person-to-person transmission of Andes virus. *Virology* 24:323-330, 1998.

Schmaljohn, C., B. Hjelle. Hantaviruses: A global disease problem. *Emerg Infect Dis* 3(2):95-104, 1997.

Schmaljohn, C.S., S.E. Hasty, S.A. Harrison, J.M. Dalrymple. Characterization of Hantaan virions, the prototype virus of hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Infect Dis* 148:1005-1012, 1983.

Song, G., C.S. Hang, X.Z. Qui *et al*. Etiologic studies of epidemic hemorrhagic fever (hemorrhagic fever with renal syndrome). *J Infect Dis* 147:654-659, 1983.

Sugiyama, K., Y. Matsuura, C. Morita *et al*. An immune adherence assay for discrimination between etiologic agents of hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Infect Dis* 149:67-73, 1984.

Taller, A.M., S.Y. Xiao, M.S. Godec *et al*. Belgrade virus, a cause of hemorrhagic fever with renal syndrome in the Balkans, is closely related to Dobrava virus of field mice. *J Infect Dis* 168:750-753, 1993.

Tanishita, O., Y. Takahashi, Y. Okuno *et al*. Persistent infection in rats with haemorrhagic fever with renal syndrome virus and their antibody responses. *J Gen Virol* 67:2819-2824, 1986.

Toro, J., J.D. Vega, A.S. Khan, J.N. Mills, P. Padula, W. Terry *et al*. An outbreak of hantavirus pulmonary syndrome, Chile, 1997. *Emerg Infect Dis* 4(4):687-694, 1998.

Traub, R., C.L. Wisseman, Jr. Korean hemorrhagic fever. *J Infect Dis* 138:267-272, 1978.

Umenai, T., M. Watanabe, H. Sekino *et al*. Korean hemorrhagic fever among rural residents in Japan. *J Infect Dis* 144:460-463, 1981.

Vasyuta Yu, S. The epidemiology of hemorrhagic fever with renal syndrome in the RSFSR. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol* 32:49-56, 1961.

Verhagen, R., H. Leirs, E. Tkachenko, G. van der Groen. Ecological and epidemiological data on Hantavirus in bank vole populations in Belgium. *Arch Virol* 91:193-205, 1986.

Vincent, M.J., E. Quiroz, G. Gracia, A.J. Sanchez, T.G. Ksiazek, P.T. Kitsutani *et al*. Hantavirus pulmonary syndrome in Panama: Identification of novel hantaviruses and their likely reservoirs. *Virology* 277(1):14-19, 2000.

Weissenbacher, M.C., M.S. Merani, V.L. Hodara *et al.* Hantavirus infection in laboratory and wild rodents in Argentina. *Medicina* (Buenos Aires) 50:43-46, 1990.

Wells, R.M., E.S. Sosa, Z.E. Yadon, D. Enria, P. Padula, N. Pini *et al.* An unusual hantavirus outbreak in southern Argentina: Person-to-person transmission? *Emerg Infect Dis* 3(2):171-174, 1997.

World Health Organization (WHO). Haemorrhagic fever with renal syndrome. *Wkly Epidemiol Rec* 68:189-191, 1993.

Yamanouchi, T., K. Domae, K. Tanishita *et al.* Experimental infection in newborn mice and rats by hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) virus. *Microbiol Immunol* 28:1345-1353, 1984.

ESTOMATITIS PAPULAR BOVINA

CIE-10 B08.8 Otras infecciones virales especificadas, caracterizadas por lesiones de la piel y de las membranas mucosas

Sinonimia. Estomatitis granulosa, estomatitis proliferante.

Etiología. Virus de genoma ADN de doble cadena, pertenece al género *Parapoxvirus* de la familia Poxviridae, al igual que los virus del ectima contagioso y del nódulo de los ordeñadores (seudoviruela bovina). Los parapoxvirus se caracterizan por viriones grandes. El virión de la estomatitis papular bovina mide 125-150 nm por 207-215 nm y su envoltura es de una o dos membranas (Timoney *et al.*, 1988).

Distribución geográfica. La estomatitis papular bovina (EPB) se ha observado en Argentina, Australia, Canadá, Estados Unidos de América, Kenya, México, Nigeria y varios países de Europa; ello indicaría que su distribución es mundial.

Presentación en el hombre. Son muy pocos los casos comprobados de EPB. Entre 1953 y 1972 se describieron 19 casos en Australia, Europa y los Estados Unidos (Schnurrenberger *et al.*, 1980). Sin embargo, su presentación debe ser más frecuente de acuerdo con la descripción de cinco casos entre estudiantes y profesores de una escuela veterinaria de los Estados Unidos, que contrajeron la infección al alimentar a un toro por intubación. En los dos años subsiguientes, la vigilancia establecida permitió descubrir otros tres casos aislados (Bowman *et al.*, 1981). En México hubo un caso humano originado en el manejo de vaquillonas infectadas experimentalmente (Aguilar-Setien *et al.*, 1980). Como se trata de una enfermedad con presentación clínica leve, es probable que ni el paciente ni el médico le presten atención.

Presentación en los animales. La incidencia de la enfermedad es poco conocida. Según una estimación hecha en un matadero de Australia, cerca de 5% de los bovinos jóvenes tenían lesiones de "estomatitis erosiva". En algunos establecimientos ganaderos, la tasa de morbilidad puede ser alta. Esto se comprobó en México, donde

se enfermaron 31 de los 120 terneros de un establecimiento (Aguilar-Setien *et al.*, 1980). La infección sin lesiones aparentes y la portación del virus pueden ser más comunes de lo que se creía, como lo ilustran los casos humanos de la escuela veterinaria mencionada (véase Presentación en el hombre), en donde las personas adquirieron la infección de animales sin lesiones aparentes en la autopsia (Bowman *et al.*, 1981).

Si bien la enfermedad puede ser causa de atraso del crecimiento en terneros por las lesiones en la boca, en general se considera que no tiene repercusión económica y que su importancia se debe a la posible confusión con enfermedades vesiculares.

La enfermedad en el hombre. El período de incubación dura entre 3 y 8 días. La lesión se localiza habitualmente en un dedo o en la mano, y corresponde al lugar de penetración del agente; en general, consiste en una pápula o nódulo verrugoso de 3 a 8 mm de diámetro, que empieza a disminuir de tamaño a las dos semanas y desaparece al mes, aproximadamente. En un caso, hubo una erupción eritematosa en un brazo que duró tres días; en otro, hubo adenopatía axilar y mialgia. A veces la pápula puede evolucionar hacia la vesiculación. Todos los casos descritos fueron afebriles.

Las lesiones en el hombre son similares a las del ectima contagioso o a las del nódulo de los ordeñadores (seudoviruela bovina).

La enfermedad en los animales. La única especie susceptible es la bovina. En el hemisferio occidental la enfermedad se reconoció por primera vez en 1960, en los Estados Unidos. Se trata de una enfermedad leve caracterizada por lesiones proliferativas en la boca y alrededor de ella, sin reacción sistémica, que se observa sobre todo en bovinos jóvenes. En otros brotes se han encontrado animales en estado febril, con salivación abundante, diarrea y lesiones en los pezones. La mayor parte de las veces, la infección es clínicamente inaparente o causa una enfermedad afebril leve y benigna. Se inicia por focos hiperémicos de 2 a 4 mm de diámetro en los orificios nasales, el paladar o la superficie interna de los labios, los cuales evolucionan con rapidez hacia la formación de pápulas, circundadas por un borde hiperémico. Algunas de las lesiones se convierten en placas papulomatosas de aspecto rugoso, que pueden persistir entre un día y tres semanas. Durante el curso de la enfermedad se pueden encontrar lesiones en cualquier estado de evolución, desde las pápulas nuevas hasta las manchas amarillas o rojo amarronadas que dejan las lesiones curadas. La enfermedad puede persistir de esa manera por varios meses. La morbilidad en algunos rebaños puede ser muy alta.

Fuente de infección y modo de transmisión. El huésped natural de la infección es el bovino; no se ha comprobado la enfermedad en otras especies domésticas. Aún no se ha dilucidado la epidemiología de la estomatitis papular. La transmisión se realiza quizás por contacto directo e indirecto. El hombre contrae la infección de los bovinos infectados; las abrasiones y laceraciones preexistentes de la piel, o una mordedura accidental al examinar la boca del animal, sirven de puerta de entrada al virus.

Diagnóstico. El virus puede aislarse en cultivos celulares tales como los de testículo y riñón bovinos, en las que produce un efecto citopático. La histopatología es útil para el diagnóstico.

Es importante el diagnóstico diferencial con la diarrea vírica bovina, estomatitis vesicular, fiebre aftosa, peste bovina, rinotraqueítis infecciosa bovina y estomatitis micótica (Tripathy *et al.*, 1981).

Control. Los conocimientos de la epidemiología de esta enfermedad no permiten establecer medidas eficaces de control. Es importante la limpieza de los comedores y los utensilios utilizados para alimentar y abreviar a los animales. El personal que está al cuidado de animales enfermos de estomatitis popular debe tomar las precauciones necesarias para evitar la infección.

Bibliografía

Aguilar-Setien, A., P. Correa-Giron, E. Hernandez-Baumgarten, A. Cruz-Gomez, P. Hernandez-Jauregui. Bovine papular stomatitis, first report of the disease in Mexico. *Cornell Vet* 70:10-18, 1980.

Bowman, K.F., R.T. Barbery, L.J. Swango, P.R. Schnurrenberger. Cutaneous form of bovine papular stomatitis in man. *JAMA* 246:2813-2818, 1981.

Carson, C.A., K.M. Kerr. Bovine papular stomatitis with apparent transmission to man. *J Am Vet Med Assoc* 151:183-187, 1967.

Griesemer, R.A., C.R. Cole. Bovine papular stomatitis. I. Recognition in the United States. *J Am Vet Med Assoc* 137:404-410, 1960.

McEvoy, J.D., B.C. Allan. Isolation of bovine papular stomatitis virus from humans. *Med J Aust* 1:1254-1256, 1972.

Schnurrenberger, P.R., L.J. Swango, G.M. Bowman, P.J. Lutgen. Bovine papular stomatitis incidence in veterinary students. *Can J Comp Med* 44:239-243, 1980.

Timoney, J.F., J.H. Gillespie, F.W. Scott, J.E. Barlough. *Hagan and Bruner's microbiology and infectious diseases of domestic animals, with reference to etiology, epizootiology, pathogenesis, immunity, diagnosis, and antimicrobial susceptibility*. 8th ed. Ithaca: Comstock; 1988.

Tripathy, D.N., L.E. Hanson, R.A. Crandall. Poxviruses of veterinary importance: diagnosis of infections. En: Kurstak, E., C. Kurstak, eds. *Comparative diagnosis of viral diseases*. Vol 3. New York: Academic Press; 1981.

ESTOMATITIS VESICULAR

CIE-10 A93.8 Otras fiebres virales especificadas transmitidas por artrópodos

Sinonimia. Estomatitis vesiculosa, enfermedad por el virus de la estomatitis vesicular, fiebre de la estomatitis vesicular, fiebre de Indiana.

Etiología. Varios virus de genoma ARN monocatenario, pertenecientes al género *Vesiculovirus*, familia Rhabdoviridae. Los viriones de la familia Rhabdoviridae tienen forma de bala, aproximadamente 70 nm de diámetro y 170 nm de longitud. La nucleocápside está protegida por una envoltura de dos capas de naturaleza lipídica. El virus rábico pertenece a la misma familia pero al género *Lyssavirus*.

La estomatitis vesicular (EV) de los animales domésticos se presenta solamente en las Américas. La enfermedad se debe a cuatro virus: el virus Cocal (COCV) (antes subtipo Indiana 2), el virus Alagoas de la estomatitis vesicular (VSAV) (antes

subtipo Indiana 3), el virus Indiana de la estomatitis vesicular (VSIV), y el virus de New Jersey de la estomatitis vesicular (VSNJV). Otros tipos de vesiculovirus reconocidos son el Piry, el Chandipura y el Isfahán. El virus Piry es endémico en algunas áreas del Brasil, el Chandipura en la India y Nigeria, y el Isfahán en ciertas áreas del Irán. Los dos primeros están antigénicamente relacionados. Las infecciones naturales y de laboratorio por los virus Piry y Chandipura indican que pueden producir enfermedad en el hombre y, por tanto, podría tratarse de agentes zoonóticos. Carajás y Maraba son otros dos vesiculovirus aislados de flebotomos en el Brasil en 1984. Maraba está muy relacionado antigénicamente con COCV, VSAV y VSIV. Una sola glicoproteína, la proteína G, sobresale de la envoltura y es el determinante antigénico principal, ya que produce los anticuerpos neutralizantes (Gearhart *et al.*, 1987). La proteína G es también el factor principal de la virulencia del agente y de los anticuerpos neutralizantes que protegen contra la enfermedad.

Distribución geográfica. La distribución de la EV se limita al hemisferio occidental. En América Central, Colombia, Ecuador, Estados Unidos de América, México, Perú y Venezuela, hay áreas enzoóticas de VSNJV y VSIV. COCV se aisló en la selva Bush-Bush, Trinidad y Tabago, y en Belém, Brasil, de ácaros de un roedor género *Oryzomys*, sin asociación con la estomatitis vesicular clínica. Sin embargo, se encontraron anticuerpos en equinos de Trinidad y Tabago. En la Argentina la enfermedad se diagnosticó clínicamente en caballos en 1939, pero en 1963 se comprobó la infección por aislamiento del virus cuando se presentó un brote en caballos en la provincia de Salta y luego en la de Buenos Aires. El virus, que aparentemente solo afectó a equinos, se identificó como COCV, es decir, el mismo que en Trinidad y Tabago. En el Brasil la enfermedad se comprobó por primera vez en 1964, durante un brote en el estado de Alagoas. El brote afectó sobre todo a mulares y caballos, aunque también se observaron casos en bovinos y en el hombre. El agente fue identificado como un nuevo virus, VSAV, que se ha reconocido en el Brasil, en los estados de Alagoas, Minas Gerais, Pernambuco, São Paulo y Sergipe. Ese agente se aisló también en Colombia de flebotomos *Lutzomyia* spp. La transmisión transovárica se pudo demostrar en flebotomos *L. longipalpis* experimentalmente inoculados (Tesh *et al.*, 1987). COCV se ha reconocido en los estados de São Paulo y Rio Grande do Sul. En este último estado, en el verano de 1978–1979 se presentó un brote que afectó a caballos de 15 establecimientos y en esa ocasión se realizó el diagnóstico serológico (Prado *et al.*, 1979).

La EV se presenta de dos maneras distintas en los Estados Unidos. En los estados del sudeste de Alabama, Carolina del Norte, Carolina del Sur y Georgia los casos clínicos en el ganado aparecieron anualmente desde comienzos de 1900 hasta mediados del decenio de 1970, cuando la actividad viral en esa región adquirió carácter focal, limitándose a poblaciones silvestres aisladas. En los estados del sudoeste de Arizona, Colorado, Nuevo México y Utah los brotes son esporádicos (aproximadamente cada 10 años), y el último ciclo de actividad duró de 1995 a 1998. Las cepas virales de la región sudeste son distintas de las observadas en el sudoeste; estas, en los últimos 70 años, estuvieron más estrechamente emparentadas con los virus de las zonas endémicas de México que con los que habían causado brotes anteriores en el sudoeste (Rodríguez, 2002).

Presentación en el hombre. Aún no se ha determinado con precisión la frecuencia de la enfermedad clínica. La enfermedad muchas veces pasa desapercibida debido a

su curso benigno, similar al de la influenza, y por la dificultad para aislar el virus del hombre. La mayor parte de los casos se ha diagnosticado en personal de laboratorio. De 74 personas expuestas a material virulento o a cargo de animales infectados en el laboratorio, 54 tenían anticuerpos para VSIV y 31 (57,4%) manifestaron síntomas clínicos (Johnson *et al.*, 1966). También se observan casos clínicos en condiciones de campo, aunque la mayoría de ellos quizás no se identifiquen mediante los procedimientos correctos. La prevalencia de la infección en algunas poblaciones dentro de las áreas enzoóticas puede ser muy alta según las encuestas serológicas (por ejemplo, en una localidad rural de Panamá se infectó más de 90% de los adultos). Como en otras situaciones endémicas, la tasa de reaccionantes aumenta con la edad. En cuatro comunidades rurales seleccionadas de Panamá, la tasa de positividad a la seroneutralización para VSNJV y VSIV fue de 21% y 9% en el grupo de 0 a 5 años de edad, y de 80% y 63% en el grupo de 16 a 20 años de edad, respectivamente (Tesh *et al.*, 1969). La seroprevalencia es alta sobre todo en el trópico, donde la enfermedad en los animales es enzoótica. La tasa promedio de prevalencia de reaccionantes serológicos en los países centroamericanos fue de 48% (Johnson *et al.*, 1969). En cambio, durante la epizootia de 1982–1983 en Colorado, Estados Unidos, la tasa de seroprevalencia fue de 22% en 48 personas que se enfermaron por VSNJV, y de 5,8% en las 52 personas no expuestas, de acuerdo con un estudio realizado entre veterinarios y estudiantes de veterinaria (Reif *et al.*, 1987). En dos pueblos de la zona de Santander del Norte, Colombia, donde se aisló VSAV de flebotomos, se encontró una tasa de seroprevalencia de 63 y 83%, respectivamente. Como se trata de habitantes rurales que tienen acceso limitado a la atención médica y a laboratorios de diagnóstico, la enfermedad queda sin diagnosticar o se confunde con otra entidad febril (Tesh *et al.*, 1987).

Presentación en los animales. La infección se presenta en bovinos, equinos, porcinos, ovinos y animales silvestres y, más raramente, en caprinos. En un estudio realizado en Panamá, se encontraron anticuerpos para VSIV en especies arborícolas y semiarborícolas, y para VSNJV en quirópteros, carnívoros y algunos roedores (Srihongse, 1969).

La EV es endémica en las planicies forestadas de las áreas tropicales y subtropicales de las Américas, donde el virus persiste en un huésped o huéspedes silvestres no definidos aún y donde la enfermedad reaparece en los animales domésticos prácticamente cada año. En cambio, en las áreas templadas del continente la EV aparece en períodos irregulares y con carácter epidémico, sin evidencia de que el virus persista en los períodos interepidémicos (Hanson, 1981).

En las áreas enzoóticas, la enfermedad se propaga lentamente y el número de animales con síntomas clínicos es relativamente bajo. En los estudios serológicos en bovinos se comprobó la presencia de anticuerpos en todas las edades, con un aumento de la tasa de reactores en los animales más viejos. En varios países centroamericanos se registraron brotes explosivos, sobre todo en cerdos, que provocaron grandes pérdidas.

Tanto al norte como al sur del área endémica tropical se presentan epizootias con intervalos irregulares. En los Estados Unidos se han registrado algunas epizootias, cada 10 años aproximadamente, en la región superior del valle del Mississippi, en los Apalaches y en las Montañas Rocosas. La infección no suele difundirse en forma contigua, sino irregular, y muchas veces no afecta a fincas adyacentes. En general, la propagación de la EV es más lenta que la de la fiebre aftosa y comúnmente afecta menos animales, con una tasa de ataque que varía entre 10 y 100%.

La epizootia causada por VSNJV en los Estados Unidos se inició en mayo de 1982 en Arizona y abarcó 14 estados; hacia el norte llegó hasta Oregón, Washington y Wyoming. Se piensa que esa epizootia se pudo originar en América Central y, después de atravesar México, se extendió a Arizona. El fenómeno afectó a 829 propiedades ganaderas (American Veterinary Medical Association, 1983). A fines de 1982 la enfermedad entró de nuevo al estado de California después de estar ausente desde 1945. La reintroducción de la infección se atribuyó a ganado infectado que había sido comprado en Idaho (Hansen *et al.*, 1985).

La región de Centroamérica y México forman un área enzoótica de EV. En América del Sur los países más afectados por EV en 1992 fueron Colombia y el Perú. En 1939, la EV se registró en equinos en la Argentina, donde en 1963 también se comprobó un brote por COCV en la misma especie animal. En Pará, Brasil, se aisló el mismo COCV en 1962 y VSAV en 1964. En 1984 se produjeron más de 100 focos en el estado de Minas Gerais y en el nordeste del Brasil, con bovinos, equinos, porcinos, caprinos y ovinos enfermos por VSAV (Astudillo *et al.*, 1986).

La tasa de infección inaparente es siempre mayor que la tasa de infección aparente. En estudios epidemiológicos realizados durante epizootias en los Estados Unidos, en 16 establecimientos ganaderos se encontró que, mientras la tasa de animales enfermos fue de 7% en bovinos y de 42% en caballos, la incidencia de reaccionantes serológicos fue de 74% y 67%, respectivamente (Reif *et al.*, 1983).

En áreas endémicas como América Central y el norte de América del Sur, también se presentan brotes de la enfermedad. En algunos países la importancia relativa de la EV entre las enfermedades vesiculares puede ser importante, como lo demuestran los datos de Colombia: de 477 muestras recibidas para el diagnóstico en 1972, resultaron positivas 283 para la fiebre aftosa y 145 para la EV (109 por VSNJV y 36 por VSIV) (Cadena y Estupiñán, 1975).

La enfermedad tiene carácter estacional: se presenta en verano en los climas templados e inmediatamente después de la estación de las lluvias en los climas tropicales.

La enfermedad en el hombre. El período de incubación dura entre 1 y 2 días. La sintomatología es la de una enfermedad aguda, parecida a la influenza, con pirexia durante 1 ó 2 días, cefalalgia, dolor retroorbital y mialgias; en ocasiones se pueden encontrar signos tales como vesículas en la boca, faringe o manos, y náuseas, vómitos y diarrea. Si bien por lo general es una enfermedad de curso breve y leve, y los pacientes se restablecen en pocos días, algunos deben ser hospitalizados. Un caso de encefalitis severa se produjo en un niño panameño de 3 años que fue hospitalizado por 40 días y fue dado de alta con graves secuelas. Un caso similar se presentó en un niño de la India: el vesiculovirus *Chandipura* provocó una encefalopatía grave y mortal (Quiroz *et al.*, 1988).

La enfermedad en los animales. Según un estudio epidemiológico realizado durante el brote de EV debido a VSNJV en California, Estados Unidos, el período de incubación fue de 8,9 días en promedio, establecido sobre la base de la introducción de bovinos susceptibles en un rebaño lechero (Thurmond *et al.*, 1987). La sintomatología es parecida a la de la fiebre aftosa, con la que se la puede confundir fácilmente. La enfermedad se caracteriza por un período breve de fiebre y la aparición de pápulas y vesículas en la boca, ubre, espacios interdigitales y rodete coronario. La salivación abundante es muchas veces el signo más prominente. En los bovinos, las pápulas no siempre evolucionan hacia la vesiculación. En forma expe-

rimental, solo 30% de los animales la muestran. La localización de las vesículas puede variar según los brotes; en unos casos predominan las vesículas bucales y en otros, las mamarias. Las lesiones podales no se presentan en todos los brotes, y son más frecuentes en los cerdos y equinos. En general, los animales se recuperan en el término de una semana. La enfermedad causada por VSNJV suele ser más grave que la que produce VSIV (Mason, 1978). Las complicaciones más comunes son las infecciones bacterianas secundarias, la miasis y la mastitis. La letalidad es baja. La enfermedad puede provocar pérdidas económicas apreciables, sobre todo cuando afecta a vacas lecheras y cerdos. En vacas lecheras se observa una reducción de la producción de leche. No es infrecuente observar lesiones vesiculares en las mamas de las vacas; la mastitis puede ser una secuela de una infección secundaria.

Fuente de infección y modo de transmisión. La ecología de los agentes de la EV es poco conocida aún y existen muchas lagunas en el conocimiento del ciclo básico de la infección. Son numerosos los interrogantes sobre dónde y cómo se mantienen los virus en la naturaleza, cómo se transmiten de un animal a otro y cómo se introducen en rebaños libres de infección. Es posible que VSNJV y VSIV tengan ciclos diferentes.

La infección por VSIV en las áreas enzoóticas es frecuente en animales silvestres arborícolas o semiarborícolas. El agente se aisló de flebótomos y de mosquitos *Aedes* y se comprobó que los flebótomos *Lutzomyia trapidoi* pueden transmitir la infección en forma transovárica a su progenie y, de manera experimental, infectar a ratones al picarlos. Asimismo, se observó la conversión serológica en monos centinelas ubicados en jaulas individuales en la selva de Panamá, que es un área endémica del VSIV. Esos hechos y la circunstancia de que la enfermedad aparece en la estación en que abundan los artrópodos, hacen suponer que podría haber un ciclo entre animales silvestres y artrópodos. Sin embargo, se han opuesto varias objeciones a esta hipótesis; por ejemplo, que la viremia en diferentes animales experimentalmente expuestos resultó insuficiente para infectar a artrópodos picadores y que la tasa de artrópodos infectados es baja. Además, la transmisión por artrópodos no podría explicar hechos tales como las lesiones bucales, pues de modo experimental solo se puede lograr la vesiculación en la cavidad bucal por inoculación; la distribución irregular de la enfermedad durante los brotes, que a veces no afecta a las fincas contiguas, y las epizootias durante las cuales no se pudo aislar el virus de los artrópodos. En otras hipótesis se sugiere que el virus se encuentra en el suelo o en el pasto y que los animales se infectan por inoculación, ya sea a través de la piel o de la mucosa bucal, o que el reservorio del virus podría ser una planta o un insecto y los vertebrados solo serían huéspedes accidentales. Se ha sugerido también que el modo de transmisión podría ser diferente en las situaciones enzoóticas, donde los artrópodos tendrían un papel importante, mientras que en situaciones epizooticas intervendrían varios mecanismos a la vez.

Durante la epizootia de 1982 en los Estados Unidos, VSNJV se aisló de varios dípteros *Culicoides variipennis* (que en ese país son vectores del virus de la enfermedad de la lengua azul), *Simuliidae*, *Chloropidae*, *Anthomyiidae*, *Musca domestica* y *M. autumnalis*, pero todavía se ignora si alguno de esos insectos puede desempeñar el papel de vector biológico o contribuir a la diseminación del virus por vía mecánica (Walton *et al.*, 1983). El resultado de un estudio realizado en la isla Ossabaw, ubicada sobre la costa de Georgia, Estados Unidos, donde la circulación

de VSNJV se produce todos los años, indicó que la transmisión de la infección se produce en microhábitats. Como lo indica la seroconversión de los cerdos centinelas domésticos y silvestres, el ciclo se inicia en la última parte de la primavera. Las pautas epidemiológicas indican que el flebótomo *Lutzomyia shannoni* sería el vector y también el reservorio del virus. Ese flebótomo se alimenta sobre mamíferos, entre ellos cerdos silvestres, su radio de acción es corto y su distribución en la isla correspondería a la distribución del virus. El agente se aisló de 6 de 610 colecciones de *L. shannoni*, y la incidencia de la seroconversión entre los cerdos silvestres fue de 50% desde abril a agosto de 1988 (Corn *et al.*, 1990). También se pudo demostrar experimentalmente que el virus se replica en esos dípteros y que ellos pueden transmitir la infección por picadura a ratones lactantes o hámsters adultos; además, se demostró que el virus se transmite por vía transovárica, pero en un porcentaje pequeño de los casos estudiados (Comer *et al.*, 1990). Aunque el estudio de la isla Ossabaw sugiere que los flebótomos serían vectores y reservorios de VSNJV, no se puede excluir esta posibilidad para VSIV. También los virus Carajás y Maraba fueron aislados de flebótomos.

En las áreas tropicales endémicas hay un gran número de especies de animales silvestres que reaccionan a las pruebas serológicas. Ese hecho indicaría su relación con la ecología de los agentes de la EV; sin embargo, hasta ahora no se pudo demostrar si son reservorios donde el agente se mantiene en la naturaleza o son simplemente huéspedes accidentales. En un estudio ecológico realizado en Antioquia, Colombia, se encontró una tasa muy alta (30 a 40%) de animales silvestres con anticuerpos para VSNJV y VSIV, tanto al pie de la montaña como en la llanura de la costa. En las condiciones boscosas al pie de la montaña, con escasa población de animales domésticos, la presencia de tasas altas de reaccionantes entre los animales silvestres indicaría una circulación silvestre de los virus de la EV, independiente de los equinos, bovinos y cerdos (Zuluaga y Yuill, 1979).

Aunque la ecología y la epidemiología de la EV no resultan claras todavía, algunos hechos comprobados permiten afirmar que durante el ordeño la infección puede transmitirse en forma directa de una vaca con pezones afectados a otra sana, o también por ingestión cuando hay abrasiones o heridas preexistentes del epitelio. Al respecto, se observó que los equinos con lesiones frotan sus labios contra diferentes objetos, entre ellos los bordes de los comederos; por su parte, las vacas con lesiones en los pezones contaminan con el virus las máquinas de ordeño. Esta última vía se demostró experimentalmente: al alimentar cerdos con acáridos embrionados junto con el virus, se produjeron vesículas en el hocico previamente lesionado. La presencia del virus en la saliva y la frecuencia de lesiones preexistentes en la piel y la mucosa bucal de los animales indicarían que el contacto directo podría desempeñar un papel importante, por lo menos en la enfermedad por VSNJV. No obstante, varios investigadores le restan importancia. Un estudio halló que la transmisión por contacto solo sucedía cuando las lesiones vesiculares eran observables, y se producía rápidamente, pues los cerdos infectados por contacto eliminaban el virus ya al día siguiente del contagio (Stallknecht *et al.*, 2001). En la epizootia de 1982 en Nueva Jersey, Estados Unidos, se demostró que la enfermedad se inició en cuatro estados con la llegada de rebaños de bovinos infectados que provenían de otro estado. Otro hecho sobresaliente fue la comprobación de que los animales en estado de recuperación de la enfermedad presentaban nuevas lesiones después de su transporte a otras áreas; por tanto, podrían existir infecciones latentes que se vuelven aparentes

debido al estrés. Se ha comprobado la transmisión no sistémica —sin que el huésped desarrolle viremia— de un virus de la estomatitis vesicular por flebótomos *Simulium* y ello explicaría el mecanismo de transmisión en las situaciones en las que no se han identificado los huéspedes vertebrados (Lord y Tabachnick, 2002).

Ninguna de las hipótesis sobre la persistencia y la transmisión del virus son satisfactorias. En las hipótesis de transmisión por vectores, por vegetales o por contacto directo, hay lagunas e interrogantes sin respuesta (Mason, 1978). Los hallazgos en la epizootia de 1982 en los Estados Unidos se relacionan también con la posibilidad de que la transmisión se produzca por contacto directo y que el virus persista en forma inaparente en el animal. Se requieren nuevas investigaciones para aclarar la ecología y epidemiología de la EV.

El hombre contrae la infección por contacto con animales domésticos, ya sea por aspirar aerosoles por vía nasofaríngea, o por abrasiones de la piel. Las fuentes directas de infección pueden ser la saliva, el exudado o el epitelio de vesículas abiertas, o el virus que se manipula en los laboratorios. El virus no se elimina por la leche y no se conocen infecciones por vía digestiva.

Diagnóstico. El diagnóstico de la EV en el hombre se basa sobre todo en las pruebas serológicas de fijación del complemento y de seroneutralización. Se deben obtener dos muestras de sangre, una al comienzo de la enfermedad y la otra dos semanas más tarde, para comprobar el aumento en el título de anticuerpos. La viremia en el hombre es de duración muy corta y el aislamiento del virus en la sangre resulta difícil. Cuando hay vesículas, se debe intentar aislar el agente.

El diagnóstico rápido de laboratorio es muy importante en los animales domésticos, para distinguir la EV de la fiebre aftosa. Cuando en un establecimiento están afectados (además de los rumiantes y los cerdos) los equinos, no se trata de la fiebre aftosa porque estos son resistentes al virus de esta enfermedad. La prueba más indicada es la de fijación del complemento, empleando el epitelio de las vesículas como antígeno. Últimamente se ha desarrollado el método indirecto del ensayo de inmunosorción enzimática (ELISA), que se compara en sensibilidad y especificidad a la prueba de seroneutralización, más laboriosa. Mediante el uso de sueros policlonales y monoclonales en un ELISA sándwich indirecto, se puede tipificar y subtipificar VSIV (Alonso *et al.*, 1991). En el Centro Panamericano de Fiebre Aftosa se usa el ELISA indirecto para distinguir los tres tipos de FA de la EV. VSIV se identifica con sueros polivalentes y VSNJV con un suero monovalente. Ese procedimiento fue más satisfactorio que la prueba de fijación de complemento en muestras de epitelio de animales afectados (Gomes *et al.*, 1989). El virus se puede aislar con facilidad del epitelio o el líquido de las vesículas del animal, en huevos embrionados, en cultivo de células VERO o por inoculación intracerebral en ratones lactantes.

Control. Para la prevención de la enfermedad en el hombre se deben observar las reglas de seguridad en los laboratorios y, en especial, evitar la producción de aerosoles. Las personas que trabajan con animales enfermos en el campo, tales como veterinarios, ordeñadores u otros, deben estar provistas de ropa protectora y guantes. Las heridas deben tratarse de modo adecuado.

Las lagunas que existen en el conocimiento epidemiológico no permiten establecer programas para controlar la infección en los animales, pero la prohibición de transportar animales enfermos y expuestos puede ayudar a disminuir la propagación de la enfermedad. La inmunidad natural es de corta duración. Además de haberse

comprobado que los bovinos recuperados de la enfermedad ocasionada por un tipo de virus siguen siendo susceptibles al otro tipo, se han observado rebaños que en el transcurso de un año se han reinfestado tres veces con el mismo tipo de virus. Los cerdos parecen más resistentes a la reinfección.

Las vacunas se encuentran en fase experimental. Algunas han demostrado su utilidad durante ondas epizooticas y en condiciones enzoóticas. Se han estudiado vacunas con virus vivo e inactivado con diferentes adyuvantes (Arbaláez *et al.*, 1982). Una vacuna comercial inactivada elaborada con VSNJV, se utilizó ampliamente en el estado de Colorado, Estados Unidos, durante la epizootia de 1982–1983, pero el resultado de la evaluación no fue satisfactorio. En un estudio experimental se utilizó esta vacuna inactivada por formol en un rebaño lechero. La vacuna se aplicó por vía intramuscular en dos dosis, con 30 días de intervalo. Después de la segunda dosis, se obtuvo un título neutralizante alto, pero el título disminuyó a un nivel bajo a los 175 días. Se sabe que los anticuerpos neutralizantes protegen contra la infección, pero en este caso posiblemente lo harían por un tiempo corto (Gearhart *et al.*, 1987). La situación obligaría a realizar revacunaciones anuales o más frecuentes pero, como las epizootias en los Estados Unidos se presentan con intervalos de varios años, es dudoso que su empleo produzca un beneficio favorable en función del costo.

Bibliografía

Alonso, A., M.A. Martins, M. da P. Gomes, R. Allende, M.S. Sondahl. Development and evaluation of an enzyme-linked immunosorbent assay for detection, typing and subtyping of vesicular stomatitis virus. *J Vet Diagn Invest* 3:287-292, 1991.

American Veterinary Medical Association. Vesicular stomatitis hits two more states. *JAVMA News*. 182:450, 1983.

Arbaláez, G., J.R. Rocha, U. Cardona, W. Ríos. Ensayos de vacunas contra la estomatitis vesicular. II. Observación experimental de campo. *Revista ACOVEZ* 6:27-34, 1982.

Astudillo, V.M., J. Estupiñán, F. Rosenberg *et al.* *Estudio epidemiológico de la estomatitis vesicular en América del Sur*. Rio de Janeiro: Centro Panamericano de Fiebre Aftosa; 1986. (Monografía 15).

Cadena, J., J. Estupiñán, eds. *La fiebre aftosa y otras enfermedades vesiculares en Colombia*. Bogotá: Instituto Colombiano Agropecuario; 1975. (Boletín Técnico 32).

Comer, J.A., R.B. Tesh, G.B. Modi, J.L. Corn, V.F. Nettles. Vesicular stomatitis virus, New Jersey serotype: replication in and transmission by *Lutzomyia shannoni*: (Diptera: Psycholidae). *Am J Trop Med Hyg* 42:483-490, 1990.

Corn, J.L., J.A. Comer, G.A. Erickson, V.F. Nettles. Isolation of vesicular stomatitis virus New Jersey serotype from phlebotomine sand flies in Georgia. *Am J Trop Med Hyg* 42:476-482, 1990.

FAO, Organización Mundial de la Salud, Oficina Internacional de Epizootias. *Anuario de sanidad animal 1984*. Roma: FAO; 1985. (Serie de la FAO Producción y Sanidad Animal 24).

Federer, K.E., R. Burrows, J.B. Brooksby. Vesicular stomatitis virus--the relationship between some strains of the Indiana serotype. *Res Vet Sci* 8:103-113, 1967.

Gearhart, M.A., P.A. Webb, A.P. Knight, M.D. Salman, J.A. Smith, G.A. Erickson. Serum neutralizing antibody titers in dairy cattle administered an inactivated vesicular stomatitis virus vaccine. *J Am Vet Med Assoc* 191:819-822, 1987.

Gomes, M.P., M.S. Söndahl, M.A. Martins. Aplicación de la técnica inmunoenzimática (ELISA) para el diagnóstico de los virus de la fiebre aftosa y estomatitis vesicular en com-

paración con la prueba de fijación del complemento. *Bol Centr Panam Fiebre Aftosa* 55:15-19, 1989.

Hansen, D.E., M.C. Thurmond, M. Thorburn. Factors associated with the spread of clinical vesicular stomatitis in California dairy cattle. *Am J Vet Res* 46:789-795, 1985.

Hanson, R.P. Discussion of the natural history of vesicular stomatitis. *Am J Epidemiol* 87:264-266, 1968.

Hanson, R.P. Vesicular stomatitis. En: Gibbs, E.P.J., ed. *Virus diseases of food animals: a world geography of epidemiology and control*. Vol.1. London, New York: Academic Press; 1981.

Hanson, R.P., J. Estupiñán, J. Castañeda. Estomatitis vesicular en las Américas. En: Organización Panamericana de la Salud (OPS). *Primera Reunión Interamericana sobre el Control de la Fiebre Aftosa y otras Zoonosis (Washington, D.C, E.U.A., 8-11 de abril de 1968)*. Washington, DC: OPS; 1968. (Publicación Científica 172).

Jenney, E.W. Vesicular stomatitis in the United States during the last five years (1963-1967). *Proc Annu Meet U S Anim Health Assoc* 71:371-385, 1967.

Johnson, K.M., J.E. Vogel, P.H. Peralta. Clinical and serological response to laboratory-acquired human infection by Indiana type vesicular stomatitis virus (VSV). *Am J Trop Med Hyg* 15:244-246, 1966.

Johnson, K.M., R.B. Tesh, P.H. Peralta. Epidemiology of vesicular stomatitis virus: some new data and a hypothesis for transmission of Indiana serotype. *J Am Vet Med Assoc* 155:2133-2140, 1969.

Jonkers, A.H. The epizootiology of vesicular stomatitis viruses: a reappraisal. *Am J Epidemiol* 86:286-291, 1967.

Lord, C.C., W.J. Tabachnick. Influence of nonsystemic transmission on the epidemiology of insect borne arboviruses: a case study of vesicular stomatitis epidemiology in the western United States. *J Med Entomol* 39(3):417-426, 2002.

Mason, J. La epidemiología de la estomatitis vesicular. *Bol Cen Panam Fiebre Aftosa* 29-30:13-33, 1978.

Patterson, W.C., L.O. Mott, E.W. Jenney. A study of vesicular stomatitis in man. *J Am Vet Med Ass* 133:57-62, 1958.

Pérez Chaverri, E. La estomatitis vesicular como zoonosis. *Bol Oficina Sanit Panam* 68:223-229, 1970.

Prado, J.A., S.A. Petzhold, P.E. Reckziegel, E.N. Jorgens. Estomatite vesicular no estado Rio Grande do Sul (Brasil). *Bol Inst Pesq Vet D Finamor* 6:73-77, 1979.

Quiroz, E., N. Moreno, P.H. Peralta, R.B. Tesh. A human case of encephalitis associated with vesicular stomatitis virus (Indiana serotype) infection. *Am J Trop Med Hyg* 39:312-314, 1988.

Reif, J.S., P.A. Webb, T.P. Monath *et al.* Epizootic vesicular stomatitis in Colorado, 1982: infection in occupational risk groups. *Am J Trop Med Hyg* 36:177-182, 1987.

Reif, J.S., P.A. Webb, T.P. Monath *et al.* Vesicular stomatitis: epidemiologic and zoonotic aspects of the 1982 outbreak [Abstract]. *J Am Vet Med Assoc* 183:350, 1983.

Rodríguez, L.L. Emergence and re-emergence of vesicular stomatitis in the United States. *Virus Res* 85(2):211-219, 2002.

Srihongse, S. Vesicular stomatitis virus infections in Panamanian primates and other vertebrates. *Am J Epidemiol* 90:69-76, 1969.

Stallknecht, D.E., D.E. Perzak, L.D. Bauer, M.D. Murphy, E.W. Howerth. Contact transmission of vesicular stomatitis virus New Jersey in pigs. *Am J Vet Res* 62(4):516-520, 2001.

Tesh, R.B., P.H. Peralta, K.M. Johnson. Ecologic studies of vesicular stomatitis 1. Prevalence of infection among animals and humans living in an area of endemic VSV activity. *Am J Epidemiol* 90:255-261, 1969.

Tesh, R.B., K.M. Johnson. Vesicular stomatitis. En: Hubbert, W.T., W.F. McCulloch, P.R. Schnurrenberger, eds. *Diseases transmitted from animals to man*. 6th ed. Springfield: Illinois; Thomas, 1975.

Tesh, R.B., J. Boshell, G.B. Modi *et al.* Natural infection of humans, animals, and phlebotomine sand flies with the Alagoas serotype of vesicular stomatitis virus in Colombia. *Am J Trop Med Hyg* 36:653-661, 1987.

Timoney, J.F., J.H. Gillespie, F.W. Scott, J.E. Barlough, *Hagan and Bruner's microbiology and infectious diseases of domestic animals: with reference to etiology, epizootiology, pathogenesis, immunity, diagnosis, and antimicrobial susceptibility*. 8th ed. Ithaca: Comstock; 1988.

Thurmond, M.C., A.A. Ardans, J.P. Picanso, T. McDowell, B. Reynolds, J. Saito. Vesicular stomatitis virus (New Jersey strain) infection in two California dairy herds: an epidemiological study. *J Am Vet Med Assoc* 191:965-970, 1987.

Walton, T.E., P.A. Webb, D.B. Franczy. Vesicular stomatitis virus in wild caught insects. *Foreign Animal Disease Report (USDA)* 11:2, 1983. [Reproducido en *Bull OIE* 95:48, 1983].

Zuluaga, F.N., T.M. Yuill. Estudios ecológicos de los virus de estomatitis vesicular en Antioquia, Colombia. *Bol Oficina Sanit Panam* 87:377-388, 1979.

FIEBRE AFTOSA

CIE-10 B08.8 Otras infecciones virales especificadas, caracterizadas por lesiones de la piel y de las membranas mucosas

Sinonimia. Aftosa, glosopeda.

Etiología. Virus de genoma ARN, monocatenario, no segmentado, género *Aphthovirus*, familia Picornaviridae. Esta familia se caracteriza por contener los virus más pequeños, con un diámetro de 20 a 30 nm, cápside de simetría icosaédrica y sin envoltura. Los viriones son resistentes a los solventes y detergentes. La cápside está compuesta de 60 capsómeros, cada uno de los cuales contiene las proteínas VP1, VP2, VP3 y VP4. Las tres primeras están en la superficie del virión maduro y forman los determinantes antigénicos. Las preparaciones purificadas de VP1 producen anticuerpos neutralizantes. La proteína VP4 se encuentra más adentro del virión, próximo al nucleóide o en contacto con él.

Se conocen siete tipos diferentes de aftovirus: A, O, C, SAT₁, SAT₂, SAT₃ y ASIA1. El agente está dotado de gran plasticidad antigénica, con tendencia a mutaciones que originan numerosos subtipos. La emergencia de nuevos subtipos en una región produce brotes de la enfermedad y fallas de la inmunidad que brindan las vacunas empleadas.

Distribución geográfica. Los virus tipos A, O y C tienen la distribución más amplia en el mundo y han causado epizootias de fiebre aftosa (FA) en África, América del Sur, Asia y Europa. Los virus de los tipos SAT se encuentran en África, y en 1962 hubo un brote de SAT₁ que se propagó a Grecia, el Oriente Medio y Turquía, pero la enfermedad fue contenida, y después de 1970 no se la halló más fuera de África. El tipo ASIA1 también se presentó en África; en 1973 apareció en el Oriente Medio y desde entonces ha llegado hasta Turquía (Pereira, 1981), Grecia y Georgia; en 1984 dio origen a brotes en Israel (FAO, 1985).

La primera aparición del serotipo O panasiático se notificó en un foco aislado en el norte de la India en 1990. Se diseminó a Arabia Saudita y Turquía debido al movimiento de animales pequeños, y de allí a Grecia y Bulgaria. De 1996 a 1998 el serotipo se notificó en focos en Irak, Irán, Israel, Jordania, Líbano, Siria y la península arábiga. También se lo identificó en brotes en China, Nepal y Taiwán. En marzo de 2000 la cepa se aisló en focos de Corea del Sur y el Japón, países que no habían sido afectados desde 1934 y 1908, respectivamente. Esta cepa también afectó a animales en Sudáfrica, cerca de Durban, y su origen se atribuyó a cerdos alimentados con restos de carne contaminada proveniente de barcos asiáticos.

La situación de la FA en África, América del Sur, Asia y Europa en 2000-2001 era preocupante. Aunque varios países han hecho progresos considerables en el control de la enfermedad y han sido declarados libres de aftosa, la aparición de brotes en 2000 y 2001 reveló las debilidades de los programas de control y puso de relieve la necesidad de contar con un sistema de vigilancia epidemiológica continua y con una rápida capacidad de respuesta.

En el Reino Unido, el primer foco desde 1981 se diagnosticó el 20 de febrero de 2001 en cerdos de Brentwood (Essex); se lo relacionó con otro establecimiento donde se alimentó a los animales con restos de comida contaminada procedente de la localidad de Heddon (Northumberland), que se supone fue la fuente de la epidemia que se había presentado antes en ese mes. Se cree que de ahí el agente se difundió a granjas de ovejas, que abastecían a distintos mercados, de modo que la infección se propagó ampliamente. Además de los 2.026 focos del Reino Unido, la enfermedad se difundió a Francia (2 focos) y los Países Bajos (26 focos). La campaña de erradicación realizada en el Reino Unido, basada esencialmente en el sacrificio de los animales enfermos y sus contactos, alcanzó a unos 6 millones de animales, incluidas vacas, ovejas y cerdos. Asimismo, se llevó a cabo un estudio seroepidemiológico alrededor de las zonas donde se habían eliminado los animales infectados (zonas de prevención y vigilancia), y se analizaron en total 1,9 millones de muestras de 27.000 rebaños, que incluían una cantidad variable de muestras tomadas de los animales trasladados por motivos comerciales y de repoblación. Los hallazgos al 22 de octubre de 2001 demostraron que 99,8% de los rebaños y 99,96% de los animales no presentaron resultados positivos que indicaran infección previa.

La respuesta efectiva de los países de la Unión Europea, donde la vacunación se suspendió en 1992, les permitió controlar la epidemia, y los que tenían focos pudieron recuperar su condición de libres de FA. A enero de 2003, todos los países de la Unión Europea fueron oficialmente declarados libres de FA, al igual que Albania, Bosnia y Herzegovina, Bulgaria, Chipre, Croacia, Eslovaquia, Eslovenia, Estonia, Hungría, Islandia, Letonia, Lituania, Macedonia (antigua República Yugoslava), Malta, Noruega, Polonia, la República Checa, Rumania, Suiza y Ucrania (OIE, 2003).

En las Américas, la ampliación del Plan Hemisférico para la Erradicación de la Fiebre Aftosa en los años noventa contribuyó a la reducción de la presencia clínica de FA en América del Sur, y hacia el final de la década el número promedio anual de focos de FA diagnosticados en los laboratorios nacionales había descendido de los 766 vistos a comienzos de ese período a 161. Aunque la Argentina había sido reconocida como país libre de FA sin vacunación en 1999, y el Uruguay libre de la enfermedad desde 1990, con vacunación y producción de vacunas interrumpidas en 1994, en 2000 y 2001 se produjeron brotes en ambos países; Bolivia y las regiones meridional y central del Brasil también se vieron afectadas.

La situación de la FA en América del Sur en 2001 era la siguiente: 2.126 focos por virus A en la Argentina, 7 focos por virus O y 81 por virus A en Bolivia; 15 focos por virus A en el Brasil; 5 focos por virus O en Colombia; 15 focos por virus O en el Ecuador; y 4 focos en Venezuela. El Perú no notificó focos durante las 61 semanas previas y el Uruguay informó su último foco en agosto de 2001. De acuerdo con la Organización Mundial para la Salud Animal, a enero de 2003 Chile y Guyana están calificados oficialmente como libres de FA sin vacunación; la zona de la Argentina al sur del paralelo 42, y la región del noroeste del departamento del Chocó, en Colombia, también fueron declaradas áreas libres de FA sin vacunación. En el Brasil, los Estados de Santa Catarina y Rio Grande do Sul recuperaron su condición de libres de FA con vacunación, junto con los Estados de Bahía, Espírito Santo, Goiás, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Minas Gerais, Paraná, Rio de Janeiro, São Paulo, Sergipe, Tocantins y el distrito federal (OIE, 2003). La Guayana Francesa y Suriname también están libres de FA. En noviembre de 2002, la condición del Paraguay de país libre de FA con vacunación fue suspendida luego del aislamiento de virus FA en muestras bovinas recolectadas en el departamento de Canendiyú (OIE, 2003).

Los países de América Central y América del Norte están oficialmente reconocidos como libres de FA sin vacunación desde enero de 2003 (OIE, 2003); las islas del Caribe también están libres de FA (FEDESA, 2001).

En la región del Cáucaso se han notificado brotes del virus de los tipos O1 y A22. En Turquía, durante algún tiempo se presentaron brotes de los tipos O1 y A22, y aunque la incidencia ha declinado considerablemente desde 1991-1992, los brotes volvieron a aparecer en 2000 y en 2001.

En el norte de África, ha habido brotes esporádicos del tipo O1. Túnez, a pesar de la vacunación en masa, no ha podido erradicar la infección debido a la política sin fronteras del Magreb. En el resto de África, muchos de los países han experimentado brotes de los tipos O, A, SAT₁ y SAT₂, aunque suele haber poca información sobre la situación epizootiológica de países específicos. Una zona de Namibia está reconocida como libre de FA (OIE, 2003).

En Asia, la FA es endémica desde Irán hasta el sudeste asiático y los tipos de virus en actividad son A, O, C y ASIA1. A enero de 2003, la República de Corea, Indonesia, Japón y Singapur (OIE, 2003) están oficialmente incluidos en la lista de países libres de FA sin vacunación; la República Popular Democrática de Corea y las naciones de las islas del Pacífico, al igual que Australia y Nueva Zelanda, también están libres de FA.

Presentación en el hombre. Rara. A pesar de la alta incidencia de la enfermedad en los animales domésticos de muchos países y de las oportunidades de exposición a la infección en el campo y en el laboratorio, el hombre es muy poco susceptible al virus de la FA. La susceptibilidad del hombre al virus fue objeto de controversia durante muchos años, pero en la actualidad no cabe duda de que la FA es una zoonosis, aunque de incidencia muy baja en el hombre. Se ha aislado y tipificado el virus de más de 40 enfermos. Otros casos se diagnosticaron mediante la reproducción de la enfermedad en animales, sin tipificar el virus, o solo por pruebas serológicas. La infección en el hombre puede ocasionar una enfermedad clínicamente aparente o puede ser asintomática. Según se cree, para que se produzca la infección debe haber una exposición masiva o causas predisponentes que alteren la suscepti-

bilidad del sujeto. En los países en desarrollo, una de las limitaciones para el diagnóstico de la enfermedad en el hombre es la poca disponibilidad de laboratorios. Por otra parte, los países industrializados que cuentan con buenos servicios para el diagnóstico están actualmente libres de la enfermedad.

Presentación en los animales. La fiebre aftosa produce ingentes pérdidas económicas, tanto por la enfermedad misma como por los inconvenientes que ocasiona en el comercio del ganado y sus productos, tanto en el ámbito nacional como en el internacional. La infección es común en muchos países. Se pueden distinguir diferentes situaciones epizootiológicas: países libres, zonas libres, zonas donde la infección se presenta en forma esporádica y zonas enzoóticas. Mediante los programas de control se ha reducido en forma considerable el número de brotes, las tasas de ataque y la severidad de la enfermedad en los animales que se infectan.

De tiempo en tiempo se producen epizootias extensas y panzootias que abarcan varios países, ya sea por la introducción accidental de un tipo de virus exótico o por un subtipo "doméstico" originado en un área donde la infección estaba relativamente inactiva. La mayor o menor extensión de las epizootias depende de la densidad de la población animal, de su susceptibilidad a la cepa del virus actuante y de varios factores ambientales.

Los brotes en Europa son muy ocasionales. En América del Sur el número de brotes ha disminuido en algunos países, pero ha aumentado en otros. Como consecuencia de los programas de vacunación, en esa región disminuyó la tasa de rebaños afectados y también la tasa de mortalidad general (Casas Olascoaga *et al.*, 1982); sin embargo, en muchos países predomina una situación endemoepidémica.

La enfermedad en el hombre. La fiebre aftosa es una zoonosis menor que raras veces se presenta en el hombre, y es una enfermedad benigna y autocurable. El período de incubación dura entre 2 y 4 días, pero puede prolongarse hasta 8 días. El curso de la enfermedad es similar al de los animales. En la fase inicial se observa pirexia, cefalalgia, anorexia y taquicardia. La vesícula primaria aparece en el lugar de penetración del virus, ya sea una herida en la piel o la mucosa bucal. Luego, la enfermedad se generaliza y se forman aftas secundarias en la boca, las manos y los pies. En muchos casos no se observa el conjunto completo de las lesiones o síntomas descritos. Cuando no hay contaminación bacteriana secundaria de las úlceras aftosas, el paciente se restablece por completo en aproximadamente dos semanas. Desde el punto de vista clínico, la FA se puede confundir con otras enfermedades vesiculares del hombre, en especial con infecciones por varios serotipos del tipo A del virus Coxsackie que causan lesiones en las manos, los pies y la boca. La similitud de la sintomatología de la FA con otras estomatitis invalida todo diagnóstico clínico que no esté confirmado por el laboratorio.

La enfermedad se ha comprobado sobre todo en personas en estrecho contacto con animales infectados, o con el virus en el laboratorio. Pilz *et al.* (1962) describen cuatro casos de personas que trabajaban con lenguas bovinas infectadas para preparar vacunas, un método que ya está en desuso. En todos los casos aparecieron aftas o vesículas en las manos; se demostró la presencia del virus en tres de los casos por inoculación del material de las vesículas en ratones jóvenes o en la lengua de bovinos; además, la prueba de seroneutralización resultó positiva en los cuatro pacientes. Uno de ellos, que se había enfermado dos años antes por el tipo C del virus de la FA, se enfermó por el tipo O cuando el instituto donde trabajaba empezó a mani-

pular este tipo del virus. Se determinó el tipo de virus por la prueba de fijación del complemento y la titulación DL_{50} en ratones lactantes fue de $10^{-3.3}$ /ml con material del epitelio de las vesículas y de $10^{-6.5}$ /ml con material de la linfa. Un segundo paciente, que había sido tratado tres veces por neurodermatitis en los últimos nueve años, se enfermó y presentó aftas en las manos y los pies, de las que también se aisló el tipo O del virus (Pilz y Garbe, 1965). Esos investigadores comprobaron siete casos humanos de FA entre 1960 y 1965.

Otro caso de la bibliografía alemana es el de un veterinario que recogió el líquido de una vesícula de cerdo. Cinco días después su temperatura fue de 38°C y desarrolló vesículas en una mano y en los pies. La prueba de fijación del complemento con material vesicular resultó negativa, pero los ratones de tres días de vida inoculados con ese material dieron resultado positivo para el tipo C del virus, empleando como antígeno tejido de los ratones. La prueba de seroneutralización con el suero del paciente también resultó positiva para el tipo C (Eisner *et al.*, 1967).

Brooksby (1967) y Armstrong *et al.* (1967) describieron el caso de un paciente que vivía en un establecimiento ganadero pero que, aparentemente, no tenía contacto directo con los animales. Durante un brote de FA se sacrificó a los animales y cuatro días después el paciente se quejó de un ligero dolor de garganta; a los seis días le aparecieron vesículas sobre la palma y el dorso de la mano; en los días siguientes también aparecieron vesículas en los pies y tumefacción en la lengua. A los 15 días del sacrificio de los animales las lesiones desaparecieron; sin embargo, reaparecieron tres días después y luego a los cinco meses. Las lesiones de esos ataques secundarios también se curaron a los 15 días. Se sembró una suspensión de epitelio de vesículas de las manos en cultivo de células tiroides de bovino; como resultado, se observaron cambios citopáticos y el líquido del cultivo dio una reacción positiva a la prueba de fijación del complemento con el antisuero del tipo O. En la titulación del epitelio se demostró que contenía $10^{6.8}$ de dosis de virus infectante y 50% en cultivo de tejido $DICT_{50}$, lo cual indica que la enfermedad no se debe a una contaminación casual. En la prueba de seroaglutinación los títulos fueron creciendo hasta 30 días después del inicio de la enfermedad y luego fueron decreciendo. No se pudo aislar el virus de la FA en el segundo y tercer ataque y, como no hubo aumento del título neutralizante, se supone que los ataques se debieron a otra causa.

Una ayudante del Instituto Bacteriológico de Chile, que había trabajado más de 10 años en tareas relacionadas con la FA, apareció un día con vesículas en una mano. El líquido de una de las vesículas se extrajo a las 36 horas de su aparición y se inoculó en estratos de células renales de bovino, en las que se mostró citopatógeno. Esa actividad del virus pudo inhibirse por la presencia de antisueros del tipo O obtenidos en cobayos. La inoculación de la cepa a cobayos y ratones produjo las lesiones típicas de la FA. El suero de la fase de convalecencia de la paciente protegió contra 416.000 $DICT$; en comparación, el suero de la fase aguda solamente ofreció protección contra 61 dosis infectantes, según el método de Reed y Muench (Meléndez, 1961).

El tipo de virus que se aísla con mayor frecuencia del hombre es el O, en segundo término el C y, raramente, el A. De 21 casos de FA se pudieron tipificar 15: 13 resultaron del tipo O; 1 del tipo C, y solo 1 del tipo A (Wetterlein, 1954).

La enfermedad en los animales. La fiebre aftosa es una enfermedad de los animales biungulados, sobre todo de bovinos, porcinos, ovinos y caprinos. También se

ha comprobado en varias especies de animales silvestres. Los solípedos y los carnívoros son resistentes.

Hay cepas del virus aftoso que presentan una marcada afinidad con una especie animal. Se han aislado algunas cepas que causaron brotes graves en cerdos sin afectar mayormente a bovinos, y cepas aisladas de bovinos que ofrecieron dificultad para reproducir experimentalmente la enfermedad en cerdos. No obstante, esa adaptación al huésped es relativa; después de mantenerse durante años en una especie animal, la virulencia del virus puede aumentar y atacar a otras especies.

La enfermedad es de gran importancia económica por su rápida difusión, la morbilidad alta que provoca, las pérdidas que ocasiona en la producción y las trabas que impone a la comercialización del ganado y los productos de origen animal. El impacto más grande se registra en los bovinos.

El período de incubación dura entre 48 horas y 4 días.

BOVINOS. Después de penetrar en el epitelio, casi siempre del tracto respiratorio superior y la faringe, el virus se replica y provoca una afta primaria que pasa desapercibida a la observación clínica. Desde el punto de entrada, el virus invade la circulación sanguínea y ocasiona una viremia coincidente con el estado febril, que es el primer signo observado. El período febril no dura más de 1 ó 2 días, y poco después aparecen las vesículas secundarias en la boca, morro, espacios interdigitales, rodete coronario del pie y, con cierta frecuencia, los pezones, las mamas y otros lugares de epidermis fina. También son signos prominentes la anorexia, el retardo en la rumia, los chasquidos bucales y una intensa sialorrea. Asimismo, se presentan abortos supuestamente debidos a la fiebre. Las lesiones de los pies ocasionan distintos grados de cojera. En algunos casos la lesión del rodete coronario puede llegar a causar el desprendimiento de las pezuñas. El animal se alimenta mal, pierde peso y disminuye la producción de leche. Algunas vacas quedan secas en la segunda mitad de la lactancia.

Las vesículas se rompen al cabo de 1 a 3 días y dejan erosiones húmedas, dolorosas y de color rojo, que en algunos días se cubren de epitelio nuevo. En la boca quedan unas manchas de color amarillo oscuro, y en los pies se pueden observar costras donde estaban las vesículas. Debajo de esas costras se forma tejido epitelial nuevo. El dolor y la tumefacción de los pies tardan entre 1 y 2 semanas en desaparecer. Las complicaciones más frecuentes son las infecciones bacterianas secundarias de las aftas abiertas en la boca y el pie, la miasis y la mastitis.

La letalidad suele ser baja y se estima entre 1 y 2% en los animales adultos y entre 4 y 5% en terneros, excepto cuando hay una epizootia de "aftosa maligna" que provoca lesiones del miocardio. En ese caso la letalidad puede ser muy alta, sobre todo en los terneros.

PORCINOS. En los cerdos, el primer signo llamativo es la claudicación. La lesión ungular se inicia con manchas rojas en la parte anterior de la almohadilla plantar y cerca de los talones. En otros casos, se pueden encontrar vesículas en el rodete coronario, con inflamación extensa de la piel de la región y desprendimiento de las pezuñas, sobre todo en cerdos de mucho peso obligados a moverse. Puesto que la formación de una pezuña suele requerir varios meses, en ese período los cerdos permanecen echados y tienen dificultad para procurar su alimento. Con cierta frecuencia se observan vesículas en el hocico del animal y, a veces, también en la boca.

OVINOS Y CAPRINOS. En estas especies, la FA es generalmente una enfermedad mucho más leve y benigna que en los bovinos. Sin embargo, se han registrado varias epizootias durante las que los ovinos y caprinos resultaron afectados con mayor severidad que los bovinos. En estos rumiantes, las vesículas de la boca pueden ser pequeñas y pasar desapercibidas, pero las lesiones de los pies se hacen notar clínicamente por las vesículas y la claudicación. Las infecciones bacterianas secundarias de las lesiones podales son frecuentes. También se han observado abortos en caprinos.

ANIMALES SILVESTRES. La infección natural se comprobó en un gran número de especies animales de vida libre y de zoológicos. Durante la campaña de erradicación de la fiebre aftosa en California en 1924, se encontraron lesiones típicas de la enfermedad en 10% de los 22.000 ciervos sacrificados. Además de cérvidos silvestres, la infección se presenta de modo natural en diferentes especies de bóvidos, suinos y elefantes. Asimismo, se encontraron lesiones aftosas en erizos europeos (*Erinaceus europaeus*) en Gran Bretaña, cerca de un foco bovino de aftosa. También se demostró que el virus puede persistir en esos animales durante la hibernación. En Buenos Aires, París y Zurich se describieron brotes en zoológicos (Hedger, 1981).

La enfermedad en animales silvestres se ha estudiado con especial atención en África, donde biungulados de vida libre comparten el pastoreo con los animales domésticos. De particular interés es la infección del búfalo africano de vida libre (*Syncerus caffer*), que transcurre la mayor parte de las veces en forma completamente asintomática. Este bóvido puede mantener la infección con independencia de los animales domésticos (Hedger, 1981) y puede ser portador durante cinco años.

Fuente de infección y modo de transmisión. Los huéspedes naturales del virus de la FA son los animales biungulados. El animal infectado elimina el virus por todas sus secreciones y excreciones. El lapso de 3 a 5 días que media entre la fase final del estado prodrómico y la aparición de las aftas, es el de mayor eliminación de virus. En ese período, el animal enfermo constituye una fuente muy importante de infección; luego se reduce la eliminación de virus, y después de 8 a 10 días es mínimo el riesgo que ofrece el animal como fuente de infección. Los títulos más altos del virus se encuentran en el líquido de las vesículas y en el epitelio de la lesión. El animal enfermo elimina grandes cantidades del virus por la copiosa salivación que contamina el medio ambiente y además deja en suspensión aérea pequeñas gotas que contienen virus. También elimina cantidades menores por la orina y las heces. El virus se replica en la glándula mamaria y puede alcanzar títulos altos en la leche, de donde se aisló incluso entre 1 y 4 días antes de la aparición de los signos clínicos. El semen de animales infectados contiene el virus y podría ser una fuente potencial de infección en la inseminación artificial.

El modo de transmisión es múltiple y se produce por vía directa e indirecta. La infección se transmite sobre todo por aerosoles y la faringe es quizás la vía más común de penetración del virus. Cuando la humedad relativa del ambiente es alta, el virus de la FA puede sobrevivir en aerosoles durante mucho tiempo y ser transportado a puntos distantes mediante distintos vehículos inanimados y vectores mecánicos. Otras vías de penetración viral son el tracto respiratorio inferior, los conductos nasales y la ubre. Las copiosas secreciones y excreciones de un animal enfermo contaminan el ambiente y probablemente causan la transmisión indirecta de la enfermedad, sobre todo en áreas endémicas (Brooksby, 1982). El virus es resis-

tente a los factores ambientales y puede sobrevivir largo tiempo fuera del organismo animal. Las preparaciones del virus protegido por materia orgánica pueden retener una capacidad infecciosa limitada después de cuatro horas a 85 °C (Callis, 1979).

Entre los portadores mecánicos del virus figura también el hombre, especialmente si por su ocupación visita varias fincas por día. También es probable que los perros lleven material contaminado de un lugar a otro. La carne y otros productos de origen animal tales como leche, cueros y desperdicios, pueden dar origen a brotes en lugares distantes. El cerdo interviene con frecuencia en el inicio del brote y sirve de amplificador de la infección por su gran susceptibilidad y su alta tasa de excreción vírica.

El estado de portador asintomático se ha comprobado en bovinos, ovinos y caprinos, pero no en porcinos. Esa condición, que puede durar desde varios meses hasta más de dos años (Brooksby, 1982), puede comprobarse mediante la recolección de material esofagofaríngeo con el vaso colector Probang. Los animales que padecieron la enfermedad, los que sufrieron una infección subclínica e incluso los animales vacunados que están en contacto con el virus de campo pueden convertirse en portadores. Sin embargo, el papel de los portadores en la epizootiología aún es incierto porque no se logró transmitir experimentalmente la infección a bovinos susceptibles al ponerlos en cohabitación con portadores. Aunque la cantidad de virus en los portadores es siempre pequeña, algunos estudios epidemiológicos sugirieron, pero no pudieron comprobar, que los portadores podrían iniciar nuevos brotes. No obstante, en condiciones experimentales se pudo demostrar la seroconversión de animales no infectados expuestos a portadores. Otro aspecto importante es que los anticuerpos de los portadores pueden predisponer a la selección de nuevas variantes antigénicas del virus por presión inmunitaria (Brooksby, 1982).

Salt (1993) realizó una revisión sobre el problema de los portadores. La replicación del virus es restringida en la orofaringe por los anticuerpos circulantes. Si bien el virus aftoso puede persistir por períodos más cortos en otros órganos, su lugar predilecto es la orofaringe donde puede mantenerse y excretarse durante aproximadamente dos años y medio en ovinos y hasta nueve meses en caprinos. El título del virus, determinado en cultivo de tejidos, es bajo y va declinando con el tiempo. Además, el virus de los portadores es menos citopático para cultivos celulares y menos virulento para el ganado bovino. Sin embargo, puede infectar a cerdos y recuperar su virulencia después de un pasaje por cerdos. En consecuencia, la atenuación es reversible.

La vacunación sistemática en áreas enzoóticas reduce la incidencia de portadores. En un estudio comparativo en dos zonas enzoóticas, donde en una zona se aplicó vacunación repetida y en la otra no hubo un programa de vacunación, la incidencia fue de 0,49 y 3,34%, respectivamente (Anderson *et al.*, 1974).

La movilización de animales es una de las vías más comunes de difusión de la FA. En América del Sur es habitual destinar áreas agrícolas marginales a la cría de ganado, que luego se comercializa a través de una o más ferias de remate, desde donde se traslada a establecimientos de engorde. En algunas áreas marginales se vacuna el ganado a grandes intervalos y con una cobertura pobre, debido a la dificultad de reunir el ganado y el costo de la vacunación. En dichas regiones, la enfermedad suele ser endémica. El flujo de animales desde los lugares de cría a los de engorde significa un elevado riesgo de transmisión de la enfermedad por el aumento de los portadores, fuentes potenciales de infección, y del número de animales sus-

ceptibles en las poblaciones expuestas. En un estudio realizado en el Brasil, se demostró que 42% de los bovinos procedentes del área de cría del pantanal de Mato Grosso, destinados al centro oeste del país, tenían anticuerpos para el antígeno VIA.¹ Según las pruebas de neutralización, se consideró que solo 32% de los animales podían considerarse protegidos contra los tres tipos principales del virus (Mathias *et al.*, 1981). Este mecanismo de transmisión es común tanto en el Brasil como en otros países de América del Sur.

Los animales silvestres pueden desempeñar un papel en la epizootiología de la FA solo en condiciones muy especiales. Uno de los casos donde estos huéspedes tangencialmente infectados cumplieron una parte importante en la difusión de la enfermedad fue la infección de los antílopes de las estepas (*Saiga tatarica*), contraída de animales domésticos en Kazajstán, antigua Unión Soviética, en 1967. La población de esos animales se había estimado en un millón de cabezas que, al migrar, difundieron la infección entre los bovinos en comarcas muy alejadas. Por otra parte, el búfalo (*Syncerus caffer*) puede ser un reservorio del virus en África, pero la transmisión del agente a bovinos es muy rara (Hedger, 1981).

El hombre se infecta a través de heridas o abrasiones en la piel por contacto con animales enfermos o material infeccioso y, según suponen algunos investigadores, por la ingestión de leche. No se han comprobado casos por la ingestión de carne o sus derivados. El virus de la FA se pudo aislar de enfermos con lesiones hasta 14 días después del comienzo de la enfermedad, y también de los conductos nasales de personas sanas hasta 48 horas después de la exposición. En experimentos preliminares realizados en África se recobró el virus de la FA de la nariz de varias personas que trabajaban con bovinos en corrales abiertos. El virus fue infectante al inyectarse por vía parenteral a bovinos susceptibles (Hyslop, 1970). En el Instituto de Investigaciones Víricas de Pirbright, Inglaterra, donde cerdos enfermos de FA en un corral de aislamiento fueron llevados a otro corral cerrado con vacunos susceptibles, se intentó transmitir el virus por medio de estornudos, tos y respiración a nivel de las narices de los animales. En uno de los experimentos, un novillo desarrolló fiebre y lesiones y el virus se recuperó por una muestra tomada con un colector Probang; de otro novillo se aisló el virus de la sangre y de la faringe 15 días después de la exposición, pero no se observaron lesiones; otros dos novillos permanecieron indemnes. El virus no persistió en la nariz de los trabajadores del Instituto; en la mayoría desapareció a las 24 horas y en todos los demás a las 48 horas (Sellers *et al.*, 1971). La transmisión que el hombre puede efectuar por transferencia mecánica del virus con sus ropas, calzado y manos sucias, es muy importante porque el cuerpo y la vestimenta pueden permanecer contaminados con el virus durante varios días (Sellers *et al.*, 1971). En varias oportunidades se consideró que las personas enfermas eran la fuente de los brotes en animales; esta posibilidad existe, pero carece de importancia epidemiológica y no hay pruebas concluyentes al respecto.

Papel de los animales en la epidemiología. La fiebre aftosa es una infección animal; el hombre es un huésped accidental que rara vez se infecta y enferma. No se ha comprobado la transmisión interhumana.

¹ Antígeno VIA (*virus-infection-associated*): antígeno asociado a la infección vírica que estimula anticuerpos contra VIA en los animales infectados por un período de seis meses o más, y en los animales vacunados repetidamente por un período de varias semanas a unos dos meses.

Diagnóstico. El diagnóstico diferencial entre la FA, la estomatitis vesicular, la enfermedad vesicular del cerdo y el exantema del cerdo² puede hacerse por inoculación animal. Los caballos inoculados por vía intralingual son resistentes al virus de la FA y ligeramente susceptibles al virus del exantema del cerdo. En cambio, los bovinos son susceptibles a la FA y a la estomatitis vesicular, y resistentes al virus del exantema del cerdo. La enfermedad vesicular del cerdo únicamente es propia de esta especie animal. La inoculación en animales es costosa, por lo que se sustituye por la prueba de fijación del complemento o por el ensayo de inmunosorción enzimática (ELISA). Ambas técnicas permiten diferenciar el virus de la FA del de la estomatitis vesicular y también sirven para identificar el tipo y el subtipo del virus aftoso. El material adecuado para la prueba es el epitelio de vesículas linguales recientes, que se usa como antígeno en la prueba de fijación cruzada, y sueros específicos para el subtipo elaborados en cobayos. La prueba es cuantitativa. El resultado puede confirmarse por pruebas de seroneutralización cruzada en ratones lactantes o cultivos de tejido. Predomina el uso del ELISA indirecto para detectar e identificar los tipos de virus de fiebre aftosa. La prueba tiene la ventaja de ser más sensible y los factores anticomplementarios no la afectan (Crowther y Abu Elzein, 1979; Gomes *et al.*, 1989). El ELISA también puede utilizarse para cuantificar los anticuerpos contra la fiebre aftosa en los sueros bovinos.

En el hombre, la sospecha clínica de la enfermedad debe confirmarse siempre por métodos de laboratorio. El virus puede aislarse por inoculación intraperitoneal en ratones lactantes o en cultivo de tejidos. Una prueba fidedigna es la de fijación del complemento o el ELISA.

Control. En las áreas libres de la enfermedad, las medidas de prevención más importantes son: a) prohibir la introducción de especies animales de susceptibles, productos de origen animal y cualquier producto potencialmente contaminado, como son los vegetales, provenientes de países en los que la FA aún está activa; b) establecer la vigilancia epidemiológica mediante la inspección de puertos y la cuarentena, e implantar un sistema de notificación para detectar cualquier brote, con laboratorios adecuados para realizar un diagnóstico rápido; c) asignar los recursos humanos y económicos necesarios para afrontar cualquier emergencia. Los países del área exenta de la enfermedad en las Américas mantienen acuerdos bilaterales o multinacionales para protegerse de la introducción transfronteriza de la FA. Al aparecer un brote se deben clausurar los establecimientos y sacrificar a los animales enfermos y expuestos.

En las áreas infectadas, los programas de control consisten sobre todo en la vacunación sistemática y obligatoria de los bovinos, hasta tanto la tasa de incidencia de focos pueda reducirse a un nivel compatible con la política de erradicación. En Europa, las condiciones ecológicas y epidemiológicas, y la forma de explotación y manejo de ganado diseñada para protegerse de los brotes, permitieron el empleo de

² El exantema del cerdo, ocasionado por un virus del serotipo A del género *Calicivirus*, familia Caliciviridae, estaba restringido a la costa del Pacífico de América del Norte. Se habían reconocido solo dos brotes fuera de esta área, uno en Hawaii, Estados Unidos, y otro en Irlanda (Odend'hal, 1983). En 1956 se declaró oficialmente erradicada la enfermedad. Más adelante, el virus se aisló de mamíferos marinos y se encontraron anticuerpos en varias especies de animales silvestres terrestres (Karstad, 1981).

una sola vacunación anual en combinación con el sacrificio de animales de acuerdo con las regulaciones de salud animal establecidas. Los países de la Unión Europea interrumpieron la vacunación a partir de 1992, después que el área fuera declarada libre de fiebre aftosa, y solo permiten la vacunación de emergencia como respuesta a los brotes. En América del Sur, Chile y el Uruguay se mantienen libres de la enfermedad y sin vacunación desde 1994.

Se deben usar vacunas de calidad comprobada y es necesario alcanzar una cobertura cercana a 100% de la población bovina. La vacuna con adyuvante oleoso, que se mostró muy superior a la vacuna con adyuvante de hidróxido de aluminio, es la recomendada porque los anticuerpos séricos son más altos y se mantienen durante más tiempo. Los bovinos jóvenes de menos de dos años deben ser revacunados con intervalos de seis meses, mientras que sería suficiente una revacunación anual para los que tienen más de dos años y fueron previamente vacunados y revacunados (Bahnmann y Mesquita, 1987). Los terneros nacidos de madres vacunadas no responden a la vacuna líquida adsorbida al hidróxido de aluminio 30 ó 90 días después del parto. Los terneros inoculados con la vacuna oleosa no adquirieron anticuerpos hasta los 21 días de vida, y a los 30 o más días de vida respondieron como bovinos adultos. Las terneras privadas de calostro y vacunadas entre 3 y 30 días después de nacer demostraron poseer un buen título de anticuerpos. En las áreas endémicas es de mucha importancia proteger a los terneros desde muy temprana edad, para obtener una buena inmunidad del rebaño (Sadir *et al.*, 1988). La vacunación de los cerdos es de dudosa utilidad si se considera el beneficio en función del costo, y el peligro nulo o escaso que corren estos animales cuando los bovinos están protegidos.

En la Argentina se vacuna a todo ternero en pie y se lo revacuna cada seis meses hasta que alcanza la edad de 2 años; a partir de esa edad se lo revacuna anualmente. Los ovinos se vacunan una vez al año.

Los adelantos en el conocimiento de la estructura molecular y la composición química del virus de la fiebre aftosa, y la tecnología de recombinación del ADN, permitieron desarrollar vacunas con subunidades proteicas. Una vacuna producida por ingeniería genética solo contiene la proteína VP3 de la cápside del virión aftoso, que es el principal componente inmunogénico del virus. También se pudo obtener un péptido sintético de 20 aminoácidos que corresponde a una parte de la proteína de superficie del virión. El péptido conjugado con una proteína portadora indujo la presencia de anticuerpos neutralizantes en cobayos, y anticuerpos y protección en conejos (Bittle *et al.*, 1982).

En todo programa de control deben incluirse los mecanismos para el tratamiento adecuado de los focos y de las áreas perifocales, la fiscalización del transporte de animales y la desinfección de vehículos, materiales y equipos. En un programa de control o erradicación es de primordial importancia el control del movimiento de animales y sus productos.

La prevención de la enfermedad en el hombre consiste sobre todo en el control de la enfermedad en los animales domésticos. Para la prevención individual, se recomienda proteger las heridas o abrasiones de las personas en contacto con animales enfermos o con materiales contaminados con el virus, y pasteurizar o hervir la leche.

Bibliografía

- Acha, P.N. Epidemiology of foot-and-mouth disease in South America. En: Pollard, M., ed. *Foot-and-mouth disease*. Indiana: Notre Dame; 1973.
- Anderson, E.C., W.G. Doughty, J. Anderson. The effect of repeated vaccination in an enzootic foot-and-mouth disease area on the incidence of virus carrier cattle. *J Hyg (Lond)* 73:229-235, 1974.
- Armstrong, R., J. Davie, R.S. Hedger. Foot-and-mouth disease in man. *Brit Med J* 4:529-530, 1967.
- Bachrach, H.L. Foot-and-mouth disease. *Annu Rev Microbiol* 22:201-244, 1968.
- Bahnemann, H.G., J.A. Mesquita. Vacuna antiaftosa con adyuvante oleoso. *Bol Centro Panam Fiebre Aftosa* 53:19-24, 1987.
- Bittle, J.L., R.A. Houghten, H. Alexander *et al.* Protection against foot-and-mouth disease by immunization with chemically synthesized peptide predicted from the viral nucleotide sequence. *Nature* 298:30-33, 1982.
- Bohm, H.O. Die Maul-und-Kelueuseuche als Erkrankung des Menschen. *Fortschr Vet Med* 17:140-144, 1972.
- Brooksby, J.B. Foot-and-mouth disease in man: notes on a recent case. *Proc Annu Meet U S Anim Health Assoc* 71:300-302, 1967.
- Brooksby, J.B. Wild animals and the epizootiology of foot-and-mouth disease. En: McDiarmid, A., ed. *Diseases in free-living wild animals: the proceedings of a symposium held at the Zoological Society of London on 9 and 10 May 1968*. New York: Academic Press; 1969.
- Brooksby, J.B. Portraits of viruses: foot-and-mouth disease virus. *Intervirology* 18:1-23, 1982.
- Cadena, J., J. Estupiñán, eds. *La fiebre aftosa y otras enfermedades vesiculares en Colombia*. Bogotá: Instituto Colombiano Agropecuario; 1975. (Boletín Técnico 32).
- Callis, J.J. Foot-and-mouth disease: a world problem. *Proc Annu Meet U S Anim Health Assoc* 83:261-269, 1979.
- Casas Olascoaga, R., F.J. Rosenberg, V.M. Astudillo. Situación de las enfermedades vesiculares en las Américas, 1981. En: Sociedad de Medicina Veterinaria. *Actas, 3er Congreso Nacional de Veterinaria*. Montevideo: Sociedad de Medicina Veterinaria; 1982.
- Casas Olascoaga, R., P. Augé de Mello, I. Bergmann. Perspectivas para nuevas vacunas en América Latina y en el Caribe. *Bol Centro Panam Fiebre Aftosa* 54:7-20, 1988.
- Crowter, J.R., E.M. Abu Elzein. Application of the enzyme-linked immunosorbent assay to the detection and identification of foot-and-mouth disease viruses. *J Hyg (Lond)* 83:513-519, 1979.
- Dawson, P.S. The involvement of milk in the spread of foot-and-mouth disease: an epidemiological study. *Vet Rec* 87:543-548, 1970.
- Diego, A.I. de. La fiebre aftosa como zoonosis. *Rev Med Vet (B Aires)* 55:119-135, 1974.
- Eisner, G., H.O. Böhm, E. Jülich. [Un caso de fiebre aftosa en el hombre]. *Dt Med Wschr* 92:830-832, 1967.
- European Federation of Animal Health (FEDESA). *Foot and mouth disease (FMD). Background information. Prepared for the International Conference on the Prevention and Control of Foot & Mouth Disease, Brussels, 12-13 December 2001* [Sitio en Internet]. Disponible en: www.fedesa.be/Medicines/FMD2.PDF. Acceso el 10 de enero de 2003.
- FAO, Oficina Internacional de Epizootias y Organización Mundial de la Salud. *Anuario de sanidad animal, 1994*. Roma: FAO; 1985.
- Fernández, M.V. Últimos avances en vacunas contra la fiebre aftosa. *Bol Centro Panam Fiebre Aftosa* 8:1-14, 1972.

Fletch, A.L. Foot-and-mouth disease. En: Davis, J.W., L.H. Karstad, D.O. Trainer, eds. *Infectious diseases of wild mammals*. Ames: Iowa State University Press; 1970.

Gaillunas, P., G.E. Cottral. Survival of foot-and-mouth disease virus in bovine hides. *Am J Vet Res* 28:1047-1053, 1967.

Gierloff, B.C., K.F. Jacobsen. On the survival of foot-and-mouth disease in frozen bovine semen. *Acta Vet Scand* 2:210-213, 1961.

Gomes, M.P., M.S. Söndahl, M.A. Martins, R. Casas Olascoaga, R. Alonso. Aplicación de la técnica inmunoenzimática (ELISA) para el diagnóstico de los virus de la fiebre aftosa y estomatitis vesicular en comparación con la prueba de fijación del complemento. *Bol Centro Panam Fiebre Aftosa* 55:15-19, 1989.

Hedger, R.S. Foot-and-mouth disease. En: Davis, J.W., L.H. Karstad, D.O. Trainer, eds. *Infectious diseases of wild mammals*. 2nd ed. Ames: Iowa State University Press; 1981.

Hyslop, N.S. The epizootiology and epidemiology of foot and mouth disease. *Adv Vet Sci Comp Med* 14:261-307, 1970.

Hyslop, N.S. Transmission of the virus of foot-and-mouth disease between animals and man. *Bull World Health Organ* 49:577-585, 1973.

Karstad, L.H. Miscellaneous viral infections. En: Davis, J.W., L.H. Karstad, D.O. Trainer, eds. *Infectious diseases of wild mammals*. 2nd ed. Ames: Iowa State University Press; 1981.

Manninger, R. Enfermedades infecciosas. En: Hutyra, F.V., J. Marek, R. Manninger. *Patología y terapéuticas especiales de los animales domésticos*. 8.ª ed. Barcelona: Labor; 1948.

Mathias, L.A., E.C. Moreira, F.J. Rosenberg, J.A. Obiaga. Estudio serológico de fiebre aftosa en bovinos procedentes del Pantanal matogrosense, Brasil. *Bol Cent Panam Fiebre Aftosa* 41-42:3-8, 1981.

Meléndez, L. Aislamiento e identificación de virus de fiebre aftosa procedente de vesículas en la epidermis de un ser humano. *Bol Oficina Sanit Panam* 50:135-137, 1961.

Mello, P.A., V. Astudillo, I. Gomes, T.C. García. Aplicación en el campo de vacuna anti-aftosa oleosa e inactivada: vacunación y revacunación de bovinos jóvenes. *Bol Centro Panam Fiebre Aftosa* 19-20:31-38, 1975.

Odend'hal, S. *The geographical distribution of animal viral diseases*. New York: Academic Press; 1983.

Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE). *La fiebre aftosa* [Sitio en Internet]. Disponible en: www.oie.int/esp/info/es_fmd.htm. Acceso el 10 de enero de 2003.

Organización Panamericana de la Salud (OPS), Centro Panamericano de Fiebre Aftosa. *Plan de acción a seguir en caso de un brote de fiebre aftosa*. Rio de Janeiro: Centro Panamericano de Fiebre Aftosa; 1966. (Publicación Especial 671).

Organización Panamericana de la Salud (OPS), Centro Panamericano de Fiebre Aftosa. Situación de los programas de control de la fiebre aftosa, América del Sur, 1992. En: OPS. 8.ª Reunión Interamericana a Nivel Ministerial, Washington, DC, 24-29 abril de 1993. Washington, DC: OPS; 1993. (RIMS A 8/20).

Ouldridge, E.J., M.J. Francis, L. Black. Antibody response of pigs to foot-and-mouth disease oil emulsion vaccine: the antibody classes involved. *Res Vet Sci* 32:327-331, 1982.

Pereira, H.G. Foot and-mouth disease. En: Gibbs, E.P.J., ed. *Virus diseases of food animals: a world geography of epidemiology and control*. Vol. 2. London, New York: Academic Press; 1981.

Pilz, W., H.G. Garbe, W. Beck. Einige neue Falle von Maul-und Klauenseuche beim Menschen. *Vet Med Nachr* 4:224-229, 1962.

Pilz, W., H.G. Garbe. Weitere Falle von Maul-und Klauenseuche- MKS-Infektionen beim Menschen. *Zentralbl Bakteriol Parasitenk Infektionskr Hyg, I Abt Orig A* 198:154-157, 1965.

Rosenberg, F.J. *El conocimiento de la epidemiología de la fiebre aftosa con particular referencia a Sudamérica*. Rio de Janeiro: Organización Panamericana de la Salud, Centro Panamericano de Fiebre Aftosa; 1975. (Monografías Científicas Técnicas 5).

Rosenberg, F.J., R. Goic. Programas de control y prevención de la fiebre aftosa en las Américas. *Bol Centro Panam Fiebre Aftosa* 12:1-22, 1973.

Sadir, A.M., A.A. Schudel, O. Laporte, M. Braun, R.A. Margni. Response to foot-and-mouth disease vaccines in newborn calves. Influence of age, colostral antibodies and adjuvants. *Epidemiol Infect* 100:135-144, 1988.

Salt, J.S. The carrier state in foot-and-mouth disease: an immunological review. *Br Vet J* 149:207-223, 1993.

Sellers, R.F., K.A. Herniman, J.A. Mann. Transfer of foot-and-mouth disease virus in the nose of man from infected to non-infected animals. *Vet Rec* 89:447-449, 1971.

Wetterlein, W. Das Klinische Bild des Maul-und-Klauenseuche beim Menschen, aufgestellt aus den bisher experimentell gesicherten Erkrankungen. *Arch Exp Vet Med* 8:542-564, 1954. (citado en Pilz y Garbe, 1962).

FIEBRE AMARILLA

CIE-10 A95.0 Fiebre amarilla selvática, A95.1 Fiebre amarilla urbana

Sinonimia. Vómito negro, fiebre amarilla silvestre.

Etiología. Virus de genoma ARN, monocatenario, perteneciente al género *Flavivirus* (antes grupo B de los arbovirus) de la familia Flaviviridae (anteriormente Togaviridae),¹ y forma parte del complejo de los virus transmitidos por mosquitos. Hay una diferencia antigénica entre las cepas de África y las cepas de las Américas. El virus de la fiebre amarilla es un virión envuelto, como todos los flavivirus, de unos 40 nm de diámetro. Este virus comparte antígenos de grupo con los virus del Nilo occidental, de Wesselsbron y del dengue, entre otros.

Distribución geográfica. La fiebre amarilla nunca se ha establecido fuera de África y América. En el pasado, la fiebre amarilla urbana de transmisión interhumana por medio de *Aedes aegypti* había azotado a la población americana desde el este de los Estados Unidos de América hasta la Argentina. Actualmente, la infección en las Américas está limitada a un ciclo exclusivamente selvático, mientras que en África se presenta en áreas urbanas y selváticas. La infección existe en forma enzoótica en las selvas y circula entre mosquitos, monos y, probablemente, otros mamíferos. En América Latina, las áreas de mayor actividad del virus selvático son las cuencas de los ríos Amazonas, Magdalena y Orinoco, y las regiones brasileñas de Ilhéus, en el nordeste, y del Mato Grosso. En África, la zona enzoótica se extiende desde Bissau, Guinea-Bissau, al norte, hasta Benguela, Angola, al sur.

La fiebre amarilla selvática americana está en continuo movimiento dentro de áreas enzoóticas o nichos ecológicos. En condiciones favorables, la infección se

¹ Todos los flavivirus que pertenecían antes al grupo B de los arbovirus fueron trasladados de la familia Togaviridae a la familia Flaviviridae.

extiende desde los focos permanentes a las áreas adyacentes por medio de primates no humanos y mosquitos. En 1950 comenzó una onda epizootica que se extendió desde el istmo panameño hasta la frontera de Guatemala con México, que es el límite septentrional de los primates no humanos huéspedes del virus. Asimismo, en varias ocasiones se presentaron casos en el norte de la Argentina. En las Américas no ha habido brotes de fiebre amarilla urbana transmitida por *Aedes aegypti* desde 1942, con excepción de algunos casos registrados en 1954 en Trinidad. Sin embargo, casi todos los años se registran casos humanos de fiebre amarilla selvática en diferentes países sudamericanos.

Los únicos países de América Latina donde no se observaron casos de fiebre amarilla selvática desde que se comprobó esta modalidad epidemiológica son Chile, El Salvador y el Uruguay.

Presentación en el hombre y en los animales. La Organización Mundial de la Salud calcula que cada año se presentan alrededor de 200.000 casos de fiebre amarilla, con 30.000 defunciones, de las cuales más de 90% son en África (Mutebi y Barret, 2002). Entre 1965 y 1983 se notificó un total de 2.252 casos en las Américas. En 1966 se presentó un pico de incidencia con 304 casos. En 1981-1982, Bolivia, Brasil, Colombia, Ecuador y Perú notificaron un total de 368 casos con 183 defunciones (49,7%); con excepción de una epidemia que se presentó en 1981 en Rincón del Tigre, Santa Cruz, Bolivia, todos los demás casos del bienio se produjeron en zonas endémicas conocidas. En 1987 se notificaron 235 casos con 211 defunciones en América del Sur. Más de 70% de los casos se presentaron en el Perú por segundo año consecutivo, y el resto en Bolivia, el Brasil y Colombia. De los 179 casos del Perú hubo 170 defunciones; los pacientes, que procedían sobre todo del Altiplano, se internaron en áreas endémicas de la selva para realizar tareas forestales o agrícolas (WHO, 1989). El número de casos de fiebre amarilla notificados a la Organización Mundial de la Salud por América del Sur fue de 237, con 191 defunciones en 1989; 88 casos y 69 defunciones en 1990; 151 casos y 90 defunciones en 1991; 119 casos y 81 defunciones en 1992, y 175 casos y 79 defunciones en 1993 (WHO, 1995).

La fiebre amarilla selvática es, en gran parte, una enfermedad ocupacional que afecta sobre todo a agricultores, caucheros, cazadores, obreros forestales y de caminos públicos, en su mayoría hombres, que por motivos de trabajo penetran en la selva o lugares aledaños. En la epidemia de 1972-1973 en el estado de Goiás, Brasil, en la que hubo 71 casos comprobados y 44 defunciones, la relación entre hombres y mujeres infectados fue de 9:1 (Pinheiro *et al.*, 1978). Las encuestas serológicas realizadas en poblaciones que viven en regiones selváticas indican una tasa alta de reaccionantes para los arbovirus del grupo B, al cual pertenece el virus de la fiebre amarilla. En consecuencia, la población que vive en una zona enzoótica en general resulta menos afectada que los trabajadores provenientes de zonas indemnes; es probable que los programas de colonización de las áreas selváticas de América Latina expondrán a nuevas poblaciones humanas a la infección. El grupo de edad más afectado es el comprendido entre los 20 y 39 años. La mayor parte de los casos se presenta en la estación de las lluvias, cuando es más alta la densidad de la población del mosquito *Haemagogus*, principal vector de la fiebre amarilla selvática en las Américas. Más recientemente, hubo dos brotes en la región amazónica del Brasil, uno en 1998 (con 23 casos y 8 defunciones) y el otro en 1999 (con 24

casos y 8 defunciones) (Vasconcelos *et al.*, 2001b). Durante el primer semestre de 2000, Brasil notificó 77 casos de fiebre amarilla selvática, de los cuales murieron 39 (Vasconcelos *et al.*, 2001a).

La fiebre amarilla urbana ha desaparecido de las Américas, pero el peligro de epidemias de este tipo persistirá mientras no se logre la erradicación de su vector, *Aedes aegypti*, cuyo hábitat en el continente es tanto doméstico como peridoméstico. La campaña contra *Ae. aegypti* se inició en 1947; en 1960 se logró erradicar el mosquito de 80% del área infestada, una superficie de aproximadamente 12 millones de kilómetros cuadrados. Lamentablemente hubo un retroceso en la campaña y muchos países se reinfestaron (véase la sección sobre control del dengue). El riesgo de infección por *Ae. aegypti* está siempre latente y las epidemias de dengue, transmitido también por *Ae. aegypti*, se presentan en la mayor parte de los países americanos. En algunas investigaciones se observó una alta densidad del mosquito en varias áreas, lo que debe constituir un llamado de alerta sobre el peligro de posibles epidemias de fiebre amarilla urbana si el virus de esa enfermedad fuera transportado del hábitat selvático al urbano.

En las Américas, el ciclo de la fiebre amarilla urbana consiste en la transmisión del virus de *Ae. aegypti* al hombre y de este a *Ae. aegypti*. Se estima que hay cuatro factores que influyen en el riesgo de la extensión del ciclo selvático a las ciudades: 1) el título y duración de la viremia en el hombre; 2) la densidad de población de *Ae. aegypti* y su competencia como vector; 3) la frecuencia de exposición del vector a pacientes virémicos en áreas urbanas, y 4) el nivel de inmunidad de la población urbana (Woodall, 1981). Se considera que un enfermo se hospitaliza en la ciudad cuando el período virémico ya ha pasado o la viremia ha bajado a un nivel insuficiente para infectar al vector y originar un ciclo urbano. También se sospecha que la prevalencia alta de anticuerpos para otros flavivirus, en especial para el del dengue, puede ser un factor que previene la difusión urbana de la fiebre amarilla. En realidad, aún no se conoce cuáles son las condiciones que pueden determinar la urbanización de la fiebre amarilla selvática (Groot, 1980). Ante tal desconocimiento, son aconsejables las medidas de precaución.

La fiebre amarilla puede reaparecer después de largos intervalos de inactividad, como sucedió en los brotes en Colombia y Trinidad y Tabago en 1978–1979 después de que la enfermedad estuvo ausente 19 años, o en Bolivia en 1981, después de 30 años de quietud epidémica. Como consecuencia del brote que se presentó en las áreas selváticas de Trinidad y Tabago en 1978–1979 (con 10 casos y 5 defunciones), se decidió llevar a cabo una extensa vacunación que abarcó a 96,4% de la población de la isla que tenía más de un año de edad (CDC, 1980; OPS, 1983b).

En África hay 33 países donde existe el riesgo de infectarse por el virus de la fiebre amarilla (WHO, 1993) y se presentaron extensas epidemias de fiebre amarilla en los últimos 30 años del siglo XX. En 1960–1962 se produjeron 100.000 casos en el sudoeste de Etiopía; en 1965 se produjo una epidemia en Senegal y en 1969 en otros cinco países. La epidemiología de la enfermedad varía en las diferentes regiones de ese continente. El número de casos notificados a la Organización Mundial de la Salud por África fue de 3.270 (con 618 defunciones) en 1989; 4.248 (con 341 defunciones) en 1990; 2.561 (con 661 defunciones) en 1991; 176 (con 21 defunciones) en 1992, y 218 (con 38 defunciones) en 1993. En Nigeria se presentaron 10.207 de todos los casos, con 1.518 defunciones (WHO, 1995). En ese continente se presentan dos situaciones: 1) con respecto a la fiebre amarilla urbana, en las aldeas el virus

se transmite de persona a persona por los vectores *Aedes aegypti* o *Ae. simpsoni*; 2) con respecto a la fiebre amarilla selvática, *Ae. africanus*, un mosquito que vive en la copa de los árboles de la selva húmeda, transmite la infección de mono a mono. Por su parte, *Ae. simpsoni* —que se reproduce en la vegetación alrededor de las casas— vincula el ciclo selvático con el urbano y, con *Ae. aegypti* o sin él, transmite la infección de hombre a hombre (Varma, 1989). El incremento en el número de casos de fiebre amarilla observado en los últimos 15 años, particularmente en África occidental, donde se presentan la mayoría de los casos, se debe en parte a la interrupción de los programas de vacunación y de control del vector (Mutebi y Barret, 2002).

La frecuencia de la enfermedad en los simios es difícil de establecer. La actividad del virus en las selvas de América Latina se traduce con frecuencia en la alta mortalidad del mono aullador (*Alouatta*). Mediante encuestas serológicas realizadas en ciertas áreas enzoóticas de África, se comprobó una tasa alta de reactores serológicos en diferentes especies de primates no humanos.

La enfermedad en el hombre. En las encuestas serológicas realizadas en América Latina se observaron tasas altas de reactores a la prueba de seroneutralización; en las áreas enzoóticas los reactores representaron 90% de la población. El período de incubación de la enfermedad dura entre 3 y 6 días después de la picadura de un mosquito infectado y la viremia se presenta en los primeros cuatro días de la enfermedad. Según la gravedad del cuadro clínico se pueden distinguir cuatro formas de infección por el virus de la fiebre amarilla, desde una infección muy leve hasta una enfermedad grave con desenlace mortal (OMS, 1985).

La primera forma clínica, que es la más leve, se manifiesta porque los pacientes experimentan fiebre por algunas horas y cefalea transitoria. Estos casos presentan un cuadro clínico indefinido, difícil de distinguir de otros estados febriles comunes.

La segunda forma, clínicamente leve, se caracteriza por fiebre y cefalea más intensas y, a menudo, náusea, epistaxis, y el signo de Faget (el pulso se acelera al principio, pero a medida que aumenta la temperatura tiende a disminuir); además, hay albuminuria ligera, a veces dolor epigástrico y dorsalgia, malestar general, vértigo, vómitos y fotofobia.

La tercera forma clínica es moderadamente grave: la enfermedad se inicia de modo repentino con fiebre alta, cefalalgia, dorsalgia, escalofríos, postración, náusea y vómito. La fiebre suele ser bifásica: la primera fase, que dura entre 3 y 4 días, es seguida por un breve período durante el que merma la fiebre; luego la fiebre se vuelve a elevar en la segunda fase, que se caracteriza por insuficiencia hepática y renal, y tendencia a hemorragias (tales como el “vómito negro”, la melena o la hemorragia uterina). A medida que avanza la enfermedad, disminuye la frecuencia del pulso en relación con la temperatura y el paciente se torna hipotenso. Se presenta epistaxis y hemorragias bucales y gastrointestinales con hematemesis o “vómito negro” y melena. Además de las hemorragias, que quizás se deban a la incapacidad del hígado para sintetizar factores coagulantes en cantidades adecuadas, el trastorno hepático se manifiesta por distintos grados de ictericia (de allí el nombre de la enfermedad). Sin embargo, la ictericia no es un signo constante de la fiebre amarilla. Por otra parte, la descompensación renal provoca albuminuria y, a veces, insuficiencia renal grave con oliguria y azoemia concomitantes.

La cuarta forma clínica es maligna. En los casos fulminantes, el paciente muere entre el sexto y octavo día de la enfermedad. La defunción sobreviene al cabo de 1 ó 2 días de coma, o en forma repentina después de una hematemesis o “vómito negro” con hipotermia. Estos casos fulminantes pueden presentarse sin signos hepáticos o renales (OMS, 1985). Cuando la enfermedad dura más de 10 días los enfermos tienden a recuperarse. En las poblaciones autóctonas de las áreas endémicas, la letalidad es inferior a 5%.

Los hallazgos anatomopatológicos no son particularmente característicos de la fiebre amarilla. Se puede observar ictericia, que a veces es poco pronunciada, y lesiones hemorrágicas en varios órganos. El análisis histopatológico revela las alteraciones más características. Las lesiones hepáticas comprenden necrosis salpicada de la zona media, degeneración acidofílica y metamorfosis adiposa. Los cuerpos redondos producidos por la degeneración acidofílica o eosinofílica de los hepatocitos infectados, que son típicos de la fiebre amarilla pero no son patognomónicos, se denominan cuerpos de Councilman.

En el tratamiento se debe cuidar especialmente la función hepática: ante los primeros signos de descompensación es crucial iniciar el tratamiento. El signo más significativo de la disfunción hepática es la prolongación del tiempo de protrombina al doble del valor normal. Se recomienda mantener una nutrición adecuada y prevenir la hipoglicemia mediante la administración intravenosa de solución de glucosa al 10 o 20%. Debe observarse cuidadosamente al paciente y tratar inmediatamente la hipotensión cuando se presenta. El tiempo de la protrombina debe mantenerse entre 25 y 30 segundos por medio de la administración de plasma. Si ocurren hemorragias se debe mantener el volumen adecuado de sangre con plasma fresco (Monath, 1987; OPS, 1987). Los pacientes oligúricos deben vigilarse con respecto a la aparición de azotemia prerrenal o necrosis tubular aguda. Cuando existe insuficiencia prerrenal se debe optimar el volumen de sangre circulante; en el caso de necrosis tubular aguda hay que recurrir a la diálisis peritoneal o la hemodiálisis. Para proteger a los pacientes de la hemorragia gástrica, es conveniente administrarles cimetidina. La cefalea y la fiebre se pueden tratar con paracetamol.

La enfermedad en los animales. La fiebre amarilla selvática es una infección zoonótica que circula en las selvas húmedas de África y América entre primates no humanos y mosquitos.

El conocimiento de la sintomatología y la patología de la enfermedad en los primates no humanos se basa en la exposición experimental. Las diferentes especies de primates presentan distintos grados de susceptibilidad. Así, se observa una diferencia entre la susceptibilidad de los monos africanos y la de los americanos y asiáticos: mientras los primeros se infectan pero pocas veces mueren como consecuencia de la inoculación experimental, los monos de varias especies americanas y asiáticas mueren a los pocos días de enfermarse. Se cree que la diferencia se debe a una larga adaptación del virus a los simios africanos. En las Américas la infección es mucho más reciente y, al parecer, fue introducida por *Aedes aegypti* procedentes del continente africano. En los estudios experimentales se indica la existencia de seis géneros de monos neotropicales susceptibles al virus de la fiebre amarilla: *Aotus* (mono neotopiteco o nocturno), *Alouatta* (mono aullador), *Cebus* (mono capuchino o blanco), *Ateles* (mono araña), *Callithrix* (marmoseta) y *Saimiri* (mono ardilla o frai-

lecito). La infección en el mono aullador y el mono araña tiene un curso casi siempre mortal. Esos monos no desempeñan igual papel en el ciclo selvático de la fiebre amarilla. Los monos *Macaca* de origen asiático son susceptibles, pero no huéspedes naturales, ya que no hay fiebre amarilla en Asia.

La sintomatología y la patología de la fiebre amarilla son similares en los monos y en el hombre, y el hígado es el órgano más afectado. La infección de las células de Kupffer se puede observar a las 24 horas de la inoculación y la degeneración acidófila precede a la hepatocelular. La necrosis tubular renal se presenta en las últimas 24 a 36 horas.

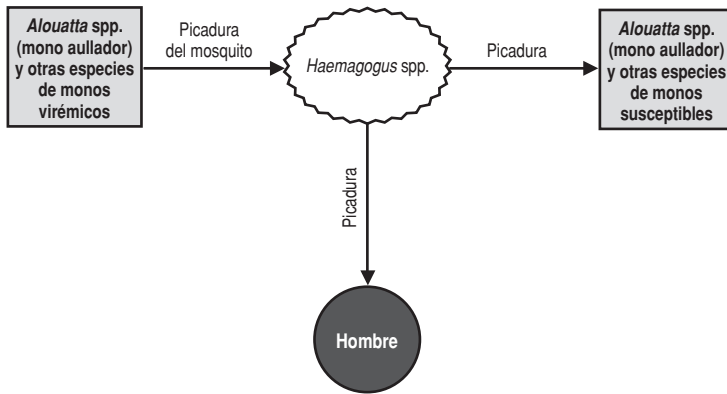
Fuente de infección y modo de transmisión (figura 22). La fiebre amarilla se presenta en dos modalidades epidemiológicas, la urbana y la selvática. Es muy probable que la fiebre amarilla urbana se haya originado en el ciclo selvático. El único huésped conocido de la modalidad urbana es el hombre y la transmisión se efectúa por el vector biológico *Ae. aegypti*. El mosquito adquiere la infección al picar al huésped humano durante el período virémico y puede transmitir la infección a otro hombre después de 10 a 12 días de incubación extrínseca.² En cambio, la fiebre amarilla selvática es una enfermedad zoonótica cuyos huéspedes principales son los monos, y el hombre es solo un huésped accidental. El virus circula en las selvas tropicales húmedas y se transmite de un huésped a otro por la picadura de mosquitos infectados. Los ciclos urbano y selvático son independientes y autosuficientes, pero la infección puede transferirse de un ciclo a otro cuando hay condiciones favorables.

En América Latina y África, la enfermedad difiere en varios aspectos epidemiológicos y ecológicos. En América Latina los vectores primarios del virus son mosquitos del género *Haemagogus* —en especial *H. janthinomys* y *H. spegazzini*—, que habitan en las copas de los árboles de la selva. Varias especies de este género tienen hábitos diurnos y descienden al nivel del suelo en las partes desmontadas de la selva. El talado de los árboles es un mecanismo especialmente propicio para favorecer el contacto de esos mosquitos con el hombre. El hábitat de *H. spegazzini* se extiende desde el norte de Honduras hasta la zona sur del Ecuador. También se han encontrado mosquitos *Ae. leucocelaenus* y *Sabethes chloropterus* infectados en forma natural, pero se estima que solo desempeñan un papel secundario. *S. chloropterus* es resistente a las sequías y podría constituir el mecanismo biológico para la supervivencia del virus durante las estaciones secas.

Los conocimientos sobre el reservorio animal del virus son todavía incompletos. Se cree que el virus de la fiebre amarilla se mueve en ondas por medio de mosquitos infectados que transmiten la infección a monos susceptibles de otras regiones de la selva. Al mono aullador se le asigna un papel predominante en la epizootiología del virus en el ciclo selvático. Los monos de esa especie son muy susceptibles al virus y mueren en gran número durante las epizootias. La ausencia de su aullido sirve de alerta para anunciar la actividad del virus en la selva. Un mono infectado

²En la mayor parte de las enfermedades transmitidas por artrópodos, se consideran dos períodos de incubación: extrínseca e intrínseca. El período de incubación extrínseca transcurre en el vector biológico y durante ese tiempo el agente etiológico se multiplica o transforma hasta ser capaz de infectar y transmitir la infección al huésped. El período de incubación intrínseca se refiere al lapso durante el cual el agente penetra al organismo del huésped y aparece la sintomatología de la enfermedad.

Figura 22. Fiebre amarilla selvática en las Américas. Ciclo de transmisión.



puede servir de fuente de infección para muchos mosquitos de un árbol. La infección puede transmitirse de una manada de monos a otra cuando sus territorios son contiguos, o extenderse a mayor distancia por medio de mosquitos infectados y transportados por corrientes de aire. Sin embargo, debido a la gran susceptibilidad y mortandad del mono aullador, es probable que los monos parcialmente resistentes, como los capuchinos (*Cebus*) desempeñen un papel importante como reservorios. Al parecer, las otras especies de monos susceptible tienen menor importancia por su distribución y hábitos. Cuando el hombre penetra en un área donde existe el ciclo mono-mosquito-mono, contrae la infección de manera accidental por la picadura de *Haemagogus* infectados.

En algunas regiones donde ocurren casos esporádicos en la población humana pese a que la población de monos es inadecuada para mantener el ciclo selvático, hay indicaciones de que algunos pequeños mamíferos arborícolas, entre ellos los marsupiales, kinkajús y olingos, podrían intervenir en la epizootiología (Strano *et al.*, 1975). Si bien se ha encontrado una tasa alta de reaccionantes serológicos entre los marsupiales, lo que sugiere que pueden desempeñar un papel en la circulación del virus, aún no se ha establecido su verdadera participación (Woodall, 1981).

En África oriental y central el vector principal del ciclo selvático es *Aedes africanus*, un mosquito que habita en las copas de los árboles y difunde el virus en la población de monos. Los monos infectados transportan la infección a los campos lindantes con la selva, tales como plantaciones de banano, y la enfermedad se transmite del primate no humano al hombre por medio de *Ae. simpsoni*, un mosquito que habita en la vegetación cercana a las viviendas. La epidemia que se presentó en el sudoeste de Etiopía en 1960–1962, con 100.000 casos y 30.000 defunciones en una población de un millón de habitantes, fue precedida por una epizootia en la selva que se desarrolló entre monos y *Ae. africanus*. Luego, los babuinos (*Papio* spp.) llevaron la infección a las plantaciones de banano e infectaron a *Ae. simpsoni* que, a su vez, transmitió la infección al hombre e inició un posible ciclo secundario mosquito-hombre-mosquito. Además, cuando *Ae. aegypti* está presente en una localidad, puede originarse un ciclo hombre-*Ae. aegypti*-hombre. En otras regiones de África

se halló que *Ae. simpsoni* no suele ser antropofílico y se sospecha que *Ae. africanus* podría transmitir directamente el virus del mono al hombre.

A raíz de las epidemias que se presentaron en África, se ha estimulado la investigación sobre los mecanismos de supervivencia del virus durante los períodos interepidémicos. En esos períodos se aislaron numerosas cepas del virus de *Ae. africanus*, *Ae. opok*, *Ae. furcifer-taylori* y *Ae. luteocephalus*, se comprobó la transmisión transovárica en *Ae. aegypti* y en *Ae. furcifer-taylori* y se aisló el virus de huevos y adultos de la garrapata del ganado *Amblyomma variegatum*. Si bien estos hechos pueden explicar la supervivencia del virus durante la estación seca, su verdadera importancia es aún desconocida. La transmisión transovárica es un fenómeno poco frecuente y, cuando ocurre, se agota en el cuarto ciclo ovárico; esto indicaría la necesidad de amplificar el virus en animales vertebrados como los monos o el hombre. También se logró la transmisión transovárica experimental en el vector selvático sudamericano *Haemagogus*, pero no se encontró este fenómeno en la naturaleza a pesar de las extensas investigaciones realizadas en Trinidad y Tabago después del brote de 1978–1979 (OMS, 1985).

Los principales huéspedes de la fiebre amarilla en África son los monos verdes (*Cercopithecus* spp.), los monos colorados (*Erythrocebus patas*), los babuinos (*Papio* spp.), los que se alimentan de hojas (*Colobus* spp.) y los *Galago* spp. (Seymour y Yuill, 1981).

Papel de los animales en la epidemiología. La fiebre amarilla selvática es una infección de los animales silvestres, sobre todo de primates no humanos. Hasta el momento no hay evidencias de que el *Haemagogus* spp. sirva de reservorio en las condiciones americanas. El hombre es un huésped accidental. Cuando las condiciones son favorables, el ciclo selvático puede originar un ciclo urbano, donde el hombre es el principal huésped y *Ae. aegypti* el vector. En las condiciones africanas, el mono es un amplificador transitorio del virus y el mosquito es el reservorio que mantiene la infección durante toda su vida y transmite el virus por vía transovárica (OMS, 1985). En la fiebre amarilla urbana, el vector *Ae. aegypti* es también el reservorio primario.

Diagnóstico. La confirmación del laboratorio se obtiene por aislamiento del virus o por pruebas serológicas. El aislamiento es el procedimiento más rápido y fidedigno. Para tal propósito, se utilizan muestras de sangre del paciente durante los 3 ó 4 primeros días de la enfermedad. El virus puede aislarse en cultivo celular, en ratones o en monos rhesus. Se ha perfeccionado un ensayo de inmunosorción enzimática (ELISA) para detectar el virus en muestras de suero, en el que se utilizan anticuerpos IgM contra el virus de la fiebre amarilla. El procedimiento se evaluó en monos virémicos con resultados satisfactorios (Monath y Nystrom, 1984). El examen serológico puede hacerse mediante las pruebas de inhibición de la hemaglutinación, de neutralización, de fijación del complemento, de inmunofluorescencia indirecta y de ELISA. Esta última prueba es comparable a la de neutralización y resulta más sensible y específica que las pruebas de inhibición de la hemaglutinación y de fijación del complemento (Deubel *et al.*, 1983). Los anticuerpos para las pruebas de inhibición de la hemaglutinación y neutralización aparecen unos cinco días después del comienzo de la enfermedad y alcanzan los títulos máximos entre las 3 y 4 semanas posteriores. El diagnóstico se basa en la comprobación de un aumento significativo del título al comparar muestras obtenidas durante la fase aguda y la convalecencia. La clonación y la

determinación de la secuencia del genoma del virus 17D (cepa vacunal) hacen posible detectar el genoma vírico en muestras clínicas, por medio de la hibridación de ácidos nucleicos (Rice *et al.*, 1985).

En los cadáveres se puede recurrir al examen histopatológico, que tiene importancia para la vigilancia epidemiológica, o al método inmunohistoquímico para detectar el antígeno del virus usando sueros inmunes de conejos y hámsters o el líquido ascítico hiperinmune de ratones (De Brito *et al.*, 1992). Por este método los investigadores pudieron detectar el antígeno vírico no solamente en el hígado sino también en los riñones y corazón.

El diagnóstico de laboratorio es importante tanto por la vigilancia epidemiológica, como de la atención y tratamiento de los pacientes.

Control. En América del Sur la medida principal para el control de la fiebre amarilla selvática consiste en vacunar a las personas que penetran o viven en las zonas enzoóticas. La vacuna de elección es la 17D, con virus preparado en células de embrión de pollo. Se trata de una vacuna de virus vivo atenuado que debe usarse en forma liofilizada y que confiere una protección de duración muy extensa. Se recomienda la revacunación cada 10 años. Para los 33 países africanos que viven en el área de riesgo, la OMS recomendó en 1989 incluir la vacuna en su programa rutinario de vacunación de niños. Hasta marzo de 1993 se vacunaron contra la fiebre amarilla casi dos millones de niños, 11% de los niños del área endémica (WHO, 1993). La vacuna no se debe administrar a niños menores de 6 meses. En los países de habla francesa de África se inmunizó contra la fiebre amarilla a toda la población y se la revacunó cada cuatro años desde 1940 a 1960. Como resultado de esas acciones la incidencia de la enfermedad cayó a cero (WHO, 1986). La vacuna 17D se puede administrar simultáneamente con la vacuna contra el sarampión. La inmunización también fue exitosa durante la construcción de la ruta transamazónica en el Brasil (Brés, 1986). Sobre el control de *Ae. aegypti* en América, véase el capítulo sobre el dengue.

Desde 1966 se vacunaron más de 250 millones de personas con la vacuna 17D y hubo solo tres casos de encefalitis postvacunal, dos de los cuales se recuperaron y uno fue mortal. Este caso se presentó en una niña aparentemente sana de 39 meses de edad, que fue vacunada junto con sus padres. Del cerebro de la niña se aisló una cepa de virus (P-16065), que parecía idéntica a la cepa vacunal cuando fue examinada con anticuerpos monoclonales. Sin embargo, se pudo comprobar una diferencia cuando se examinaron las cepas de la vacuna y la aislada de la niña con anticuerpos monoclonales de una cepa de campo; se pudo reconocer la cepa P-16065 de la niña, pero no la cepa vacunal 17D-204. Lo que ocurrió fue una mutación de por lo menos un epítope de la proteína de la envoltura: la cepa mutante resultó ser neuroinvasora y virulenta para ratones inoculados por vía intranasal (Jennings *et al.*, 1994). Los autores proponen que las pruebas de calidad de la vacuna incluyan, además de las pruebas de neurovirulencia en monos, pruebas en ratones por vía intranasal y que se usen anticuerpos monoclonales para el virus de campo, con el fin de detectar una reversión del virus al estado virulento. En febrero de 2001, un hombre aparentemente sano que recibió la vacuna contra la fiebre amarilla en Australia murió después de que desarrolló fiebre amarilla debida a la vacuna (Chan *et al.*, 2001). En junio de 2001, se notificaron siete casos de falla multiorgánica asociada con la vacuna antiamarilla entre recipientes de la vacuna 17D en los Estados

Unidos (Cetron *et al.*, 2002); posteriormente, en ese mismo año, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos, actualizaron las recomendaciones para la vacunación contra fiebre amarilla (CDC, 2002).

Bibliografía

Benenson, A.S., ed. *El control de las enfermedades transmisibles en el hombre. Decimoquinta edición, 1992. Informe Oficial de la Asociación Estadounidense de Salud Pública*. Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud; 1992. (Publicación Científica 538).

Brés, P.L. A century of progress in combating yellow fever. *Bull World Health Organ* 64:775-786, 1986.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 22:326, 1973.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Follow-up on yellow fever—Trinidad. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 29:52, 1980.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Adverse events associated with 17D-derived yellow fever vaccination—United States, 2001–2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 51(44):989-993, 2002.

Cetron, M.S., A.A. Marfin, K.G. Julian, D.J. Gubler, D.J. Sharp *et al.* Yellow fever vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACEP), 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 51(RR-17):1-11, 2002.

Chan, R.C., D.J. Penney, D. Little *et al.* Hepatitis and death following vaccination with 17D-204 yellow fever vaccine. *Lancet* 358:121-122, 2001.

Clark, D.H., J. Casals. Arboviruses: group B. En: Horsfall, F.L., I. Tamm, eds. *Viral and rickettsial infections of man*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott; 1965.

De Brito, T., S.A. Siqueira, R.T. Santos, E.S. Nassar, T.L. Coimbra, V.A. Alves. Human fatal yellow fever. Immunohistochemical detection of viral antigens in the liver, kidney and heart. *Pathol Res Pract* 188:177-181, 1992.

Deubel, V., V. Mouly, J.J. Salaun, C. Adam, M.M. Diop, J.P. Digoutte. Comparison of the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) with standard tests used to detect yellow fever virus antibodies. *Am J Trop Med Hyg* 32:565-568, 1983.

Groot, H. The reinvasion of Colombia by *Aedes aegypti*: aspects to remember. *Am J Trop Med Hyg* 29:330-338, 1980.

Jennings, A.D., C.A. Gibson, B.R. Miller *et al.* Analysis of a yellow fever virus isolated from a fatal case of vaccine-associated human encephalitis. *J Infect Dis* 169:512-518, 1994.

Johnson, K.M. Yellow fever. En: Hubbert, W.T., W.F. McCulloch, P.R. Schnurrenberger, eds. *Diseases transmitted from animals to man*. 6th ed. Springfield: Thomas; 1975.

Kerr, J.A. (Rev. por W.S. Downs). Yellow fever. En: *Practice of medicine*. Hagerstown: Harper and Row; 1975.

Monath, T.P. Yellow fever. En: Warren, K.S., A.A.F. Mahmoud, eds. *Tropical and geographical medicine*. New York: McGraw-Hill; 1984.

Monath, T.P. Yellow fever: a medically neglected disease. Report on a seminar. *Rev Infect Dis* 9:165-175, 1987.

Monath, T.P., R.R. Nystrom. Detection of yellow fever virus in serum by enzyme immunoassay. *Am J Trop Med Hyg* 33:151-157, 1984.

Munz, E. Afrikanisch virusbedingte Zoonosen. *Munch Med Wochenschr* 115:1-9, 1973.

Mutebi, J.P., A.D. Barret. The epidemiology of yellow fever in Africa. *Microbes Infect* 4(14):1459-1468, 2002.

Organización Mundial de la Salud (OMS). Fiebre amarilla en África. *Crónica de la OMS* 21:460-463, 1967.

Organización Mundial de la Salud (OMS). *Comité de Expertos de la OMS en Fiebre Amarilla. Tercer Informe*. Ginebra: OMS; 1971. (Serie de Informes Técnicos 479).

Organización Mundial de la Salud (OMS). *Fiebres hemorrágicas víricas. Informe de un Comité de Expertos*. Ginebra: OMS; 1985. (Serie de Informes Técnicos 721).

Organización Panamericana de la Salud (OPS). Fiebre amarilla selvática. *Inf Epidemiol Sem* 48:140-141, 1976.

Organización Panamericana de la Salud (OPS). Primera Reunión del Comité Científico Asesor de la OPS sobre Dengue, Fiebre Amarilla y *Aedes aegypti*. Panamá, marzo de 1976. Documento presentado en: XXIV Reunión del Consejo Directivo de la OPS, México, DF, septiembre-octubre de 1976.

Organización Panamericana de la Salud (OPS). *Informe cuatrienal del director, 1978-1981*. Washington, DC: OPS; 1982. (Documento Oficial 131).

Organización Panamericana de la Salud (OPS). La fiebre amarilla en las Américas, 1981-1982. *Bol Epidemiol* 4(1):1-5, 1983a.

Organización Panamericana de la Salud (OPS). Vacunación contra la fiebre amarilla en las Américas. *Bol Epidemiol* 4(6):7-11, 1983b.

Organización Panamericana de la Salud (OPS). Situación actual de la fiebre amarilla. Memorándum de una reunión de la OPS. *Bol Oficina Sanit Panam* 102:385-411, 1987.

Pinheiro, F.P., A.P. Travassos da Rosa, M.A. Moraes, J.C. Almeida Neto, S. Camargo, J.P. Filgueiras. An epidemic of yellow fever in central Brazil, 1972-1973. I. Epidemiological studies. *Am J Trop Med Hyg* 27(1 Pt 1):125-132, 1978.

Priás-Landínez, E., C. Bernal-Cúbides, S.V. de Torres, M. Romero-León. Encuesta serológica de virus transmitidos por artrópodos. *Bol Oficina Sanit Panam* 68:134-141, 1970.

Rice, C.M., E.M. Lenches, S.R. Eddy, S.J. Shin, R.L. Sheets, J.H. Strauss. Nucleotide sequence of yellow fever virus: implications for flavivirus gene expression and evolution. *Science* 229:726-733, 1985.

Ruch, T.C. *Diseases of laboratory primates*. Saunders: Philadelphia; 1959.

Seymour, C., T.M. Yuill. Arboviruses. En: Davis, J.W., L.H. Karstad, D.O. Trainer, eds. *Infectious diseases of wild mammals*. 2nd ed. Ames: Iowa State University Press; 1981.

Strano, A.J., J.R. Dooley, K.G. Ishak. *Manual sobre la fiebre amarilla y su diagnóstico diferencial histopatológico*. Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud; 1975. (Publicación Científica 299).

Trapido, H., P. Galindo. Parasitological reviews: the epidemiology of yellow fever in Middle America. *Exp Parasitol* 5:285-323, 1956.

Varma, M.G. Yellow fever (YF) (Urban yellow fever, sylvatic or jungle yellow fever). En: World Health Organization (WHO), Vector Biology and Control Division, *Geographical distribution of arthropod-borne diseases and their principal vectors*. Geneva: WHO; 1989. (WHO/VBC/89.67).

Vasconcelos, P.F., Z.G. Costa, E.S. Travassos Da Rosa, E. Luna, S.G. Rodrigues, V.L. Barros, J.P. Dias *et al*. Epidemic of jungle yellow fever in Brazil, 2000: Implications of climatic alterations in disease spread. *J Med Virol* 65(3):598-604, 2001a.

Vasconcelos, P.F., A.P. Rosa, S.G. Rodríguez, E.S. Rosa, H.A. Monteiro, A.C. Cruz *et al*. Yellow fever in Pará State, Amazon Region of Brazil, 1998-1999: Entomologic and epidemiologic findings. *Emerg Infect Dis* 7(3 Suppl):565-569-2001b.

Woodall, J.P. Summary of a symposium on yellow fever. *J Infect Dis* 144:87-91, 1981.

World Health Organization (WHO), *Prevention and control of yellow fever in Africa*. Geneva: WHO; 1986.

World Health Organization (WHO). Yellow fever in 1987. *Wkly Epidemiol Rec* 64:37-43, 1989.

World Health Organization (WHO). Yellow fever in 1991. *Wkly Epidemiol Rec* 68:209-215, 1993.

World Health Organization (WHO). Yellow fever in 1992 and 1993. *Wkly Epidemiol Rec* 70(10):65-70, 1995.

FIEBRE DE COLORADO TRANSMITIDA POR GARRAPATAS

CIE-10 A93.2 Fiebre de Colorado transmitida por garrapatas

Sinonimia. Fiebre de montaña.

Etiología. Virus de genoma ARN bicatenario, con 12 segmentos; pertenece al género *Coltivirus*, familia Reoviridae. Los 12 segmentos del genoma distinguen a este virus de los *Orbivirus*, género taxonómico donde se ubicaba anteriormente, que tienen solo 10 segmentos. Los viriones tienen un diámetro de 60-80 nm y no están envueltos. Un virus muy emparentado es el Eyach, que se aisló de la garrapata *Ixodes ricinus* en Alemania y Francia.

Distribución geográfica. La distribución del virus corresponde a la dispersión de su vector, *Dermacentor andersoni*, en la parte montañosa de 11 estados occidentales de los Estados Unidos de América y las provincias de Alberta y Columbia Británica, en el Canadá.

Presentación en el hombre y los animales. En los Estados Unidos se presentan anualmente entre 200 y 400 casos humanos confirmados por diagnóstico de laboratorio. No se conoce bien la incidencia de la enfermedad porque su notificación no es obligatoria. La infección se origina siempre en las áreas endémicas y afecta tanto a los residentes como a los visitantes. Los estados que registran el mayor número de pacientes, más de 80% de los casos, son Colorado y Wyoming. En Colorado, entre 1970 y 1977 se presentó un promedio de 174 casos anuales (McLean *et al.*, 1981). En el Canadá no se han registrado casos humanos de la enfermedad y solo se aisló el virus del vector (Artsob y Spence, 1979).

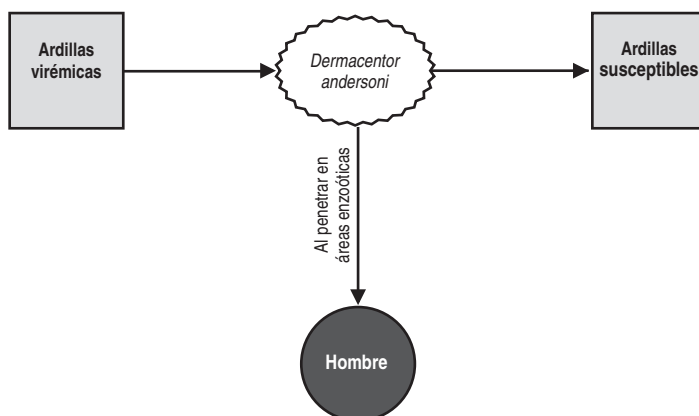
La enfermedad en el hombre. El período de incubación dura entre 3 y 6 días. En la historia clínica del paciente se consigna de modo invariable una exposición a garrapatas. Debido a que la picadura de *Dermacentor* no es dolorosa, el paciente suele ignorar que tiene una garrapata prendida y es necesaria buscarla para descubrirla. La enfermedad se instala de manera brusca con fiebre, escalofríos, cefalalgia, dolor retroorbital y fuertes dolores musculares. En poco más de 10% de los pacientes se presenta una erupción cutánea. La enfermedad es bifásica en aproximadamente 50% de los pacientes, y su sintomatología es similar a la del dengue. Los síntomas duran unos dos días, desaparecen por pocos días y reaparecen luego por un período un poco más largo. Al cuarto o quinto día del inicio de la fiebre se observa leucopenia, con aumento de las formas leucocitarias inmaduras; asimismo, puede manifestarse una ligera anemia y una trombocitopenia transitoria pero marcada, que es presumiblemente la causa de las raras hemorragias. La enfermedad se caracteriza también por una viremia prolongada debida a la persistencia del virus en los hematíes maduros o en maduración. Como estas células entran en la circulación periférica, donde viven un término medio de cuatro meses, el virus permanece en la circulación sanguínea después de que el paciente se ha recuperado y formado anticuerpos (Emmons, 1988). La exacerbación de los síntomas puede repetirse hasta 3 ó 4 veces. La enfermedad es benigna en los adultos. Se consideraba que cerca de 10% de los niños menores de 10 años padecían complicaciones hemorrágicas o encefalitis, pero se señala que esas complicaciones son menos frecuentes (Emmons, 1988). La letalidad es muy baja. El tratamiento es sintomático.

La enfermedad en los animales. El virus se aisló de diferentes especies de ardillas y de otros roedores y mamíferos pequeños. La inoculación experimental provoca una viremia prolongada, pero sin sintomatología clínica.

Fuente de infección y modo de transmisión (figura 23). La enfermedad se presenta en la primavera y la primera parte del verano, durante la época de mayor actividad del *Dermacentor*. El reservorio principal del virus lo constituyen varias especies de ardillas. Un estudio realizado en el Parque Nacional de las Montañas Rocosas determinó que los huéspedes más importantes pertenecen a las especies *Eutamias minimus* y *Spermophilus (Citellus) lateralis* (aunque en otros lugares también son importantes *Citellus columbianus* y *Eutamias amoenus*) y son la fuente principal del virus para los estadios inmaduros (larva y ninfa) del vector principal, *Dermacentor andersoni*. La prevalencia de la infección en esos roedores fue constante entre abril y julio, y entre 5 y 6% de los ejemplares presentaron viremia (Bowen *et al.*, 1981). La viremia en las ardillas dura entre 15 y 20 días, con títulos suficientemente altos como para infectar al vector. En el vector principal se comprobó la transmisión transtadial, pero no la transovárica. En trabajos experimentales con la ardilla *Spermophilus lateralis* se encontró que el virus se puede mantener en los roedores mientras hibernan (Emmons, 1966). En consecuencia, el virus podría valerse de un doble mecanismo para sobrevivir en el invierno: persistencia en las ninfas del vector y persistencia en el huésped durante la hibernación.

Si bien se han encontrado otras especies de garrapatas infectadas, su papel en la ecología del virus aún no se ha aclarado; además, esas garrapatas tienen menos afinidad para atacar al hombre que *D. andersoni*. Esta garrapata tiene un ciclo vital que generalmente dura dos años, pero que puede variar según las condiciones ambientales y la disponibilidad de animales para alimentarse con su sangre. Las larvas y las ninfas se alimentan sobre los pequeños mamíferos y la garrapata adulta lo hace sobre animales más grandes tales como cérvidos, puerco espines y el hombre (Emmons, 1988). En las áreas no infestadas por *D. andersoni*, el virus puede circular entre huéspedes y vectores diferentes a los del área endémica. En California se

Figura 23. Fiebre de Colorado transmitida por garrapatas.
Ciclo del virus.



aisló el virus (o uno muy similar) del lepórido *Lepus californicus* y de la ardilla gris *Sciurus griseus* fuera del área endémica y en ausencia de *D. andersoni* (Lane *et al.*, 1982). Asimismo, se encontraron anticuerpos para el virus en Ontario, Canadá, en el lepórido silvestre *Lepus americanus*, hecho que indica que el agente circula en la naturaleza en el este del país. Sin embargo, no se han reconocido casos humanos de la enfermedad fuera del área de dispersión de *D. andersoni*.

Al penetrar en las áreas enzoóticas, el hombre se infecta por la picadura de garrapatas adultas *D. andersoni*. En ciertas zonas enzoóticas, aproximadamente a 1.300 metros de altura y en primavera, se encontraron tasas de infección de 14 a 40% en garrapatas de esa especie. La viremia en el hombre es muy prolongada, puede durar hasta 120 días después del comienzo de la enfermedad, y se ha comprobado un caso de transmisión interhumana por transfusión de sangre (CDC, 1975a).

Papel de los animales. Los pequeños mamíferos cuyas generaciones se renuevan frecuentemente son importantes reservorios del virus y, junto con la garrapata *D. andersoni* que transmite el agente en forma transestadial, aseguran la estabilidad del virus en los nichos naturales. La transmisión del virus se produce a través de la saliva cuando, en sus diferentes estadios, la garrapata se alimenta con la sangre de diferentes huéspedes. El hombre es un huésped accidental.

Diagnóstico. El diagnóstico clínico se puede confirmar por el aislamiento del virus de la sangre del paciente. Los mejores resultados se obtienen al combinar la inoculación intracerebral e intraperitoneal de sangre en ratones lactantes y cultivos celulares con la prueba de inmunofluorescencia con hematíes lavados del paciente. Asimismo, para detectar antígenos víricos se puede usar la prueba de inmunofluorescencia directa sobre extensiones de la sangre del paciente. El diagnóstico serológico también se puede realizar por medio de las pruebas de neutralización, inmunofluorescencia indirecta y fijación del complemento, con muestras de suero obtenidas durante la fase aguda y la convalecencia, para comprobar el aumento del título de anticuerpos. Un aumento cuádruple o mayor del título es significativo.

Control. Las medidas de prevención individual consisten en evitar los lugares con garrapatas o, en caso de adentrarse en ellos, usar ropa protectora y repelente, revisar el cuerpo para descubrir garrapatas y eliminarlas antes de que se prendan. Para desprender una garrapata adherida, se la debe sujetar suavemente con pinzas de punta delgada lo más cerca posible de la piel y retirar con un movimiento firme; después, se debe limpiar la zona con un antiséptico.

Bibliografía

Andrewes, C.H., H.G. Pereira. *Viruses of vertebrates*. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1972.

Artsob, H., L. Spence. Arboviruses in Canada. En: Kurstak, E., ed. *Arctic and tropical arboviruses*. New York: Academic Press; 1979.

Benenson, A.S., ed. *El control de las enfermedades transmisibles en el hombre*. Decimoquinta edición, 1992. *Informe Oficial de la Asociación Estadounidense de Salud Pública*. Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud; 1992. (Publicación Científica 538).

Berge, T.O., ed. *International catalogue of arboviruses including certain other viruses of vertebrates*. 2nd ed. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 1975. (DHEW Publ. CDC 75-8301).

Bowen, G.S., R.G. McLean, R.B. Shriner *et al.* The ecology of Colorado tick fever in Rocky Mountain National Park in 1974. II. Infection in small mammals. *Am J Trop Med Hyg* 30:490-496, 1981.

Casals, J., D.H. Clarke. Arboviruses other than groups A and B. En: Horsfall, F.L., I. Tamm, eds. *Viral and rickettsial infections of man*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott; 1965.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Transmission of Colorado tick fever virus by blood transfusión: Montana. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 24:422, 1975a.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Colorado tick fever: Maryland. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 24:219, 1975b.

Downs, W.G. Arboviruses. En: Evans, A.S., ed. *Viral infections of humans: epidemiology and control*. New York: Plenum; 1976.

Emmons, R.W. Colorado tick fever: prolonged viremia in hibernating *Citellus lateralis*. *Am J Trop Med Hyg* 15:428-433, 1966.

Emmons, R.W. Ecology of Colorado tick fever. *Annu Rev Microbiol* 42: 49-64, 1988.

Florio, L. Colorado tick fever. En: Beeson, P.B., W. McDermott, J.B. Wyngaarden, eds. *Cecil textbook of medicine*. 15th ed. Philadelphia: Saunders; 1979.

Lane, R.S., R.W. Emmons, V. Devlin, D.V. Dondero, B.C. Nelson. Survey for evidence of Colorado tick fever virus outside of the known endemic area in California. *Am J Trop Med Hyg* 31:837-843, 1982.

McLean, R.G., D.B. Francy, G.S. Bowen, R.E. Bailey, C.H. Calisher, A.M. Barnes. The ecology of Colorado tick fever in Rocky Mountain National Park in 1974. I. Objectives, study design, and summary of principal findings. *Am J Trop Med Hyg* 30:483-489, 1981.

FIEBRE POR EL GRUPO C DE BUNYAVIRUS

CIE-10 A93.8 Otras fiebres virales especificadas transmitidas por artrópodos

Etiología. Los virus de este serogrupo pertenecen al género *Bunyavirus*, familia Bunyaviridae. Los viriones son redondos, con envoltura de una bicapa lipídica, de aproximadamente 90 a 100 nm.

Originalmente, se adjudicó la letra C a este serogrupo para diferenciarlo de los grupos A y B de arbovirus transmitidos por mosquitos. El cuadro 4 presenta la clasificación de los virus C y su distribución geográfica, a los que hay que agregar el virus Bruconha aislado posteriormente de mosquitos *Culex (Melanoconion) sacchettae*, en São Paulo, Brasil (Calisher *et al.*, 1983).

Distribución geográfica. Los virus del grupo C solo se han aislado en las Américas y son nativos de la región tropical del continente. Aunque la mayor parte de los aislamientos se realizó en Pará, Brasil, también se notificaron casos humanos en América Central, Estados Unidos de América (en el estado de Florida), Guayana Francesa, México, Panamá, Perú, Suriname, y Trinidad y Tabago.

Cuadro 4. Clasificación del grupo C de Bunyavirus.

Complejo	Virus	Subtipos	Distribución
Caraparu	Caraparu (CAR)	Ossa (OSSA)	Panamá a Brasil
	Apeu (APEU)		Brasil
	Madrid (MAD)		Panamá
Marituba	Marituba (MTB)	Murutucu (MUR)	Brasil
		Restan (RES)	Trinidad a Brasil
	Nepuyo (NEP)	Gumbo Limbo (GL)	Sur de Florida (EUA), México y Mesoamérica
Oriboca	Oriboca (ORI)		Guayana Francesa a Brasil
	Itaqui (ITQ)		Brasil

Fuente: Berge, T.O., ed. *International catalogue of arboviruses including certain other viruses of vertebrates*. 2nd ed. Atlanta: Centers for Disease Control; 1975. (DHEW Publ. CDC 75-8301). [Cuadro reproducido en Scherer *et al.*, 1983].

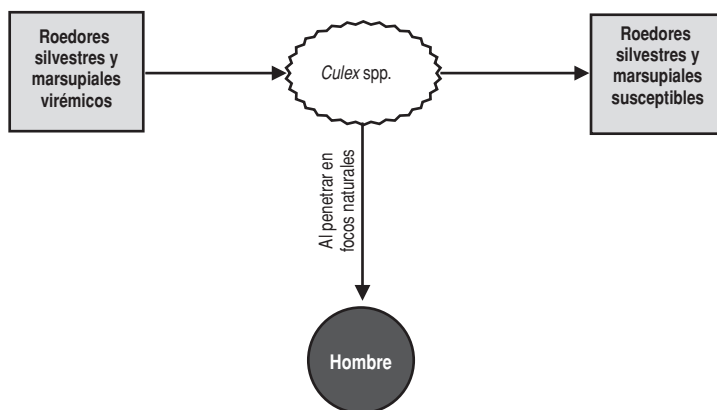
Presentación. Se han registrado aproximadamente 50 casos, la mayoría por los virus Caraparu y Oriboca. Según un estudio serológico realizado en Belém, Brasil, las infecciones inaparentes son frecuentes: 102 de las 534 personas examinadas reaccionaron de modo positivo a la prueba de inhibición de la hemaglutinación para uno o más de los virus Caraparu, Murutucu y Oriboca. En la región Vale do Ribeira, en el sur del estado de São Paulo, Brasil, se examinaron muestras de sangre de 83 obreros camineros que vivían cerca de la selva; 12 resultaron reaccionantes a la prueba de la inhibición de la hemaglutinación para el virus Caraparu, al igual que las mujeres y niños que vivían en los pequeños poblados de la región. Un biólogo que trabajó durante nueve meses en la zona selvática de esa región se enfermó con una fiebre indiferenciada; las muestras de sangre tomadas en la fase aguda y en la convalecencia mostraron seroconversión para el virus Caraparu. Los resultados de las pruebas serológicas sugieren una diferencia antigénica entre las cepas del virus Caraparu aisladas en Pará y en São Paulo, pues en este las cepas están más emparentadas con el virus Bruconha (Iversson *et al.*, 1987).

La enfermedad en el hombre. El período de incubación se estima en menos de dos semanas. La infección produce una fiebre indiferenciada de 2 a 6 días de duración. La sintomatología comprende pirexia, cefalalgia, dorsalgia y mialgias. Algunos pacientes experimentan escalofríos, malestar, fotofobia, vértigo y náusea. La recuperación es completa, pero la convalecencia puede prolongarse durante varias semanas. El paciente debe ser tratado con un antipirético y guardar cama por unos días.

La enfermedad en los animales. El virus se aisló de diferentes especies de roedores, marsupiales, perezosos y murciélagos. La enfermedad suele transcurrir en forma asintomática, aunque haya viremia comprobada.

Fuente de infección y modo de transmisión (figura 24). Los reservorios son roedores y marsupiales de la selva. En Pará, Brasil, los principales huéspedes son especies de *Proechimys guyannensis* y *Oryzomys capito*, y en Bush Bush, Trinidad y Tabago, *Oryzomys* y *Zygodontomys*. Los vectores son mosquitos *Culex*, sobre todo *Cx. (Melanoconion) vomerifer* en Belém y *Cx. portesi* en Trinidad y Tabago. La viremia es de título alto en los roedores, y los mosquitos se infectan fácilmente al

Figura 24. Fiebre por el grupo C de Bunyavirus. Ciclo de transmisión.



picarlos. El virus se multiplica en los mosquitos, que transmiten la infección a otros roedores susceptibles.

El hombre es un huésped accidental que, al penetrar en la selva por razones de trabajo, se infecta por la picadura de mosquitos infectados.

Diagnóstico. El virus se puede aislar de la sangre del paciente por inoculación intracerebral de ratones. Los ratones recién nacidos mueren en 1 a 3 días. Para el diagnóstico serológico se pueden usar las pruebas de inhibición de la hemaglutinación, fijación del complemento y neutralización en cultivos de células VERO.

Control. Las medidas de prevención son las mismas que para otros arbovirus transmitidos por mosquitos y resultan de difícil aplicación en las selvas tropicales de las Américas.

Bibliografía

- Buckley, S.M., J.L. Davis, J. Madalengoitia, W. Flores, J. Casals. Arbovirus neutralization tests with Peruvian sera in VERO cell cultures. *Bull World Health Organ* 46:451-455, 1972.
- Calisher, C.H., T.L. Coimbra, Lopes O. de S. *et al.* Identification of new Guama and Group C serogroup bunyaviruses and an ungrouped virus from Southern Brazil. *Am J Trop Med Hyg* 32:424-431, 1983.
- Casals, J., D.H. Clarke. Arboviruses other than group A and B. En: Horsfall, F.L., I. Tamm, eds. *Viral and rickettsial infections of man*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott; 1965.
- Iversson, L.B., A.P. Travassos da Rosa, T.L. Coimbra, I.B. Ferreira, E. da S. Nassar. Human disease in Ribeira Valley, Brazil caused by Caraparu, a group C arbovirus: report of a case. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 29:112-117, 1987.
- Jonkers, A.H., L. Spence, W.G. Downs, T.H. Aitken, C.B. Worth. Arbovirus studies in Bush Bush Forest, Trinidad, W. I., September 1959-December 1964. VI. Rodent-associated viruses (VEE and agents of group C and Guama): isolations and further studies. *Am J Trop Med Hyg* 17:285-298, 1968.
- Karabatsos, N., ed. *International catalogue of arboviruses including certain other viruses of vertebrates*. 3rd ed. San Antonio: American Society for Tropical Medicine and Hygiene; 1985.

Scherer, W.F., R.W. Dickerman, J.V. Ordoñez. Enfermedad humana causada por el virus Nepuyo, un bunyavirus de Mesoamérica transmitido por mosquitos. *Bol Oficina Sanit Panam* 95:111-117, 1983.

Spence, L., A.H. Jonkers, L.S. Grant. Arbovirus in the Caribbean Islands. *Progr Med Virol* 10:415-486, 1968.

FIEBRE CHIKUNGUNYA

CIE-10 A92.0 Enfermedad por virus Chikungunya

Sinonimia. Fiebre hemorrágica de Chikungunya

Etiología. El virus Chikungunya (CHIK) es de genoma ARN monocatenario y pertenece al género *Alphavirus*, grupo A de arbovirus, familia *Togaviridae*. Existe una relación antigénica entre este virus y los de Mayaro (véase Fiebre de Mayaro), O'nyong-nyong¹ y Semliki.² Los viriones son esféricos, de 50-60 nm de diámetro, de simetría icosaédrica y con envoltura.

Distribución geográfica. El virus CHIK está ampliamente distribuido al sur del Sahara en África y en varios lugares de Asia (Tesh, 1982).

Presentación en el hombre. La infección es endémica en extensas áreas rurales. Cuando en las ciudades hay una población susceptible suficientemente grande, también se producen epidemias que muchas veces se presentan en forma súbita. En Sudáfrica se presentaron epidemias anuales en 1975, 1976 y 1977 (Brighton *et al.*, 1983). En Ibadán, Nigeria, se presentó un brote por primera vez en 1969 y se comprobaron casos aislados en niños antes y después de esa epidemia; cinco años después hubo otra epidemia. En ambas epidemias, la tasa más alta de morbilidad se registró en niños menores de cinco años, hecho que parecería indicar que las personas de los grupos de mayor edad cuentan con inmunidad adquirida. En el intervalo entre las dos epidemias, se comprobó una gran reducción en la tasa de anticuerpos neutralizantes en los niños atendidos en un hospital pediátrico (Tomori *et al.*, 1975). En otras áreas, los intervalos entre epidemias urbanas pueden ser mucho más largos. Esos prolongados períodos de quietud epidémica fueron muy notables en la India, donde parecía que la fiebre por el virus CHIK había desaparecido (Pavri, 1986). En Myanmar, donde el

¹ El virus O'nyong-nyong (ONN) causó una de las epidemias más extensas en África; desde 1959 hasta 1963 afectó a dos millones de personas. ONN solo se ha aislado otra vez en 1978 (Johnson *et al.*, 1981). El cuadro clínico que provoca es similar al de la fiebre CHIK. El virus es transmitido por mosquitos *Anopheles funestus*, el vector más eficiente, y por *A. gambiae*. El único reservorio conocido es el hombre; no se ha encontrado el virus en otros vertebrados.

² Semliki (Semliki Forest) es un alfavirus aislado en África de varias especies de mosquitos, aves y mamíferos. Una alta proporción de la población humana tiene anticuerpos para este virus, que ha causado casos humanos de la enfermedad.

último brote se había presentado en 1975, la enfermedad reapareció en 1984 y 1.548 niños con signos de fiebre hemorrágica fueron internados en el hospital infantil de Rangún. Por medio de un ensayo de inmunosorción enzimática (ELISA) que detecta la inmunoglobulina M, se demostró que hubo una conversión del título de anticuerpos para el virus CHIK en 86 de 110 pares de sueros (Thein *et al.*, 1992).

No siempre se reconoce la enfermedad y muchas veces se la confunde con el dengue, que tiene una expresión clínica similar. En una encuesta realizada en el norte de Malasia, se halló que 33% de los habitantes examinados tenían anticuerpos neutralizantes para el virus, aunque la enfermedad no se había registrado en el país. Considerando la alta tasa de prevalencia de reaccionantes, es probable que la enfermedad se haya manifestado sin que se la diagnosticara en forma correcta (Tesh *et al.*, 1975). En Nigeria se estudiaron 477 muestras de suero tomadas al azar en diferentes áreas ecológicas; por medio de la prueba de inhibición de la hemaglutinación se encontró que 14,3% de las muestras tenían anticuerpos para el virus CHIK. Los habitantes de la selva húmeda tenían la seroprevalencia más alta (Adesina y Odelola, 1991). En Yunnan, China, mediante la prueba de inhibición de la hemaglutinación se determinó que la seroprevalencia en 273 personas sanas fue de 10% (Zhang *et al.*, 1991).

Presentación en los animales. En Sudáfrica se encontraron reiteradamente anticuerpos para el virus CHIK en primates, tales como los monos verdes *Cercopithecus aethiops*, y en babuinos *Papio ursinus*. El virus circula con títulos altos en ambas especies (McIntosh, 1970). En una encuesta serológica realizada en la reserva Nacional del Parque Kruger, Sudáfrica, se encontraron anticuerpos para CHIK en cerca de 50% de los monos verdes (Kaschula *et al.*, 1978). En otras regiones de África, además de las especies citadas se encontraron reaccionantes en colobinos *Colobus abyssinicus*, en chimpancés y en el babuino *Papio dogueri*. En Nigeria, la seroprevalencia de 220 muestras de suero de animales domésticos fue de solo 2,3%. En China, las pruebas serológicas indican que los murciélagos, cerdos, aves y monos serían importantes huéspedes del virus en Yunnan (Zhang *et al.*, 1991).

La enfermedad en el hombre. El aislamiento del virus CHIK es relativamente reciente (1955) y durante mucho tiempo esta enfermedad se confundió con el dengue. El período de incubación dura entre 4 y 7 días. La enfermedad se instala en forma brusca con fiebre, escalofríos, cefalalgia, anorexia, lumbalgia y conjuntivitis; la adenopatía es frecuente. En muchos pacientes (60–80%) se presenta un exantema morbiliforme con una púrpura ocasional en el tronco y las extremidades. La erupción cutánea puede recurrir cada 3 a 7 días. Otros signos descritos en los niños de Myanmar fueron vómitos de color café (52%), epistaxis (9%) y petequias (8%) (Thein *et al.*, 1992). Un síntoma destacado, que se presenta sobre todo en pacientes adultos de África, es la artropatía. A ella se debe el nombre de la enfermedad, pues en swahili *chikungunya* significa caminar encorvado. La artropatía se expresa por dolor, tumefacción y rigidez, sobre todo en las articulaciones de los huesos del metacarpo con las falanges, muñeca, codo, hombro, rodilla, tobillo y metatarso (Kennedy *et al.*, 1980). La artropatía aparece entre 3 y 5 días después de iniciarse los síntomas clínicos y puede persistir en algunos pacientes por muchos meses e incluso años (Brighton *et al.*, 1983). En este aspecto, la fiebre CHIK se asemeja a las del Río Ross, Mayaro, Sindbis y O'nyong-nyong (Tesh, 1982). No se han registrado defunciones debidas a la fiebre CHIK.

La enfermedad en los animales. No se ha comprobado infección clínicamente aparente en los animales.

Fuente de infección y modo de transmisión. La enfermedad se presenta en la estación de lluvias, cuando la densidad de la población de los mosquitos vectores es más alta. De acuerdo con las investigaciones realizadas, parecería existir un ciclo silvestre del virus —similar al de la fiebre amarilla— entre primates y mosquitos selváticos *Aedes africanus*, así como los del grupo *Ae. furcifer-taylori*. En los primates silvestres *Cercopithecus aethiops* y *Papio ursinus* se produce una viremia de título alto y en forma experimental se comprobó que los mosquitos transmiten el virus a los monos verdes (McIntosh, 1970). Las epizootias entre los monos se presentan cuando una gran parte de la población está compuesta por individuos no inmunes y la población humana en las áreas lindantes con la selva queda expuesta a la infección.

En un estudio realizado entre 1964 y 1969 en un área epidémica en el norte de Natal, Sudáfrica, durante el primer año se comprobó una tasa alta (54%) de primates selváticos con anticuerpos, incluso en animales jóvenes; en contraste, al final del período solo se encontraron reaccionantes serológicos en ejemplares de más de cuatro años de edad. A partir de 1964 no se pudo aislar el virus de mosquitos y tampoco se pudo comprobar actividad vírica en monos centinela durante el último período. Se dedujo que poco antes de iniciarse el estudio hubo una epizootia entre los primates y luego se extinguió con la desaparición del virus. Por lo menos en este ecosistema particular, los primates selváticos no sirvieron como huéspedes de mantenimiento y es probable que las epizootias fueran originadas por un virus introducido de otras áreas más favorables para perpetuar el agente (McIntosh, 1970). En un estudio realizado entre 1977 y 1981 en una granja del Transvaal, Sudáfrica, se quiso determinar si el virus persistía en el mosquito *Aedes furcifer* —que fue el vector durante la epidemia de 1976—, y si este podía transmitir el agente de forma transovárica. De 11.293 ejemplares (hembras y machos) recogidos no se logró aislar el virus de la primera población postepidémica. También se estudiaron 13.029 ejemplares de otras cinco especies de *Aedes* y se obtuvo el mismo resultado negativo (Jupp y McIntosh, 1990). Teniendo en cuenta estos estudios, parecería que el virus solo se mantiene en ecosistemas muy especiales, cuya ecología aún no se ha dilucidado.

En los brotes urbanos, el vector principal es *Aedes aegypti* y es probable que haya un ciclo mosquito-hombre-mosquito, porque se comprobaron títulos altos de viremia en enfermos febriles. Dado que la incubación extrínseca en *Ae. aegypti* es relativamente larga, es posible que el carácter súbito de algunos brotes se deba a la transmisión mecánica por mosquitos que interrumpieron su alimentación sobre pacientes vírémicos y continuaron alimentándose sobre personas susceptibles (Halstead, 1981).

En Yunnan, China, se aisló el virus de murciélagos *Rousettus leschenaulti*, de mosquitos *Ae. albopictus* y *Culex taeniorhynchus* y de un paciente febril (Zhang *et al.*, 1991).

Diagnóstico. El virus se puede aislar de la sangre de pacientes febriles por inoculación intracerebral en ratones lactantes o en células VERO.

El diagnóstico serológico es el más usado y permite observar la seroconversión con muestras de sangre de la fase aguda y la convalecencia, mediante las pruebas de inhibición de la hemaglutinación, de neutralización y de fijación del complemento.

El ELISA se utiliza para detectar IgM (Thein *et al.*, 1992). Se ha demostrado que un procedimiento de reacción en cadena de la polimerasa por transcripción inversa (RCP-TI)/RCP anidado sirve para el diagnóstico rápido de la enfermedad por virus CHIK (Pfeffer *et al.*, 2002).

Si en la misma región se presenta también la fiebre O'nyong-nyong, puede resultar difícil identificar el virus y hacer el diagnóstico serológico, porque los dos virus están antigénicamente relacionados. La diferenciación en la identificación de los dos virus se basa sobre todo en que los títulos son más altos para los sueros homólogos y los anticuerpos tienen títulos más elevados para los antígenos homólogos (Filipe y Pinto, 1973).

Control. La prevención de las epidemias urbanas debe hacer hincapié en la lucha contra el vector *Ae. aegypti*. En Luanda, Angola, las epidemias simultáneas de fiebre amarilla y de Chikungunya se pudieron interrumpir con enérgicas medidas de lucha contra los mosquitos (Filipe y Pinto, 1973). Sin embargo, la erradicación de *A. aegypti* en África o Asia presenta grandes dificultades. Se está evaluando con buenas perspectivas una vacuna viva atenuada (Turell y Malinoski, 1992).

Bibliografía

Adesina, O.A., H.A. Odelola. Ecological distribution of Chikungunya haemagglutination inhibition antibodies in human and domestic animals in Nigeria. *Trop Geogr Med* 43:271-275, 1991.

Brighton, S.W., O.W. Prozesky, A.L. de la Harpe. Chikungunya virus infection. A retrospective study of 107 cases. *S Afr Med J* 63:313-315, 1983.

Filipe, A.R., M.R. Pinto. Arbovirus studies in Luanda, Angola. 2. Virological and serological studies during an outbreak of dengue-like disease caused by the Chikungunya virus. *Bull World Health Organ* 49:37-40, 1973.

Halstead, S.B. Chikungunya fever. En: Beran, G.W. (Section Ed.). *CRC Handbook series in zoonoses*. Section B, Vol. 1. Boca Ratón: CRC Press; 1981.

Johnson, B.K., A. Gichogo, G. Gitan *et al.* Recovery of O'nyong-nyong virus from *Anopheles funestus* in Western Kenya. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 75: 239-241, 1981.

Jupp, P.G., B.M. McIntosh. *Aedes furcifer* and other mosquitoes as vectors of Chikungunya virus at Mica, northeastern Transvaal, South Africa. *J Am Mosq Control Assoc* 6:415-420, 1990.

Kaschula, V.R., A.F. Van Dellen, V. de Vos. Some infectious diseases of wild vervet monkeys (*Cercopithecus aethiops pygerythrus*) in South Africa. *J S Afr Vet Med Assoc* 49:223-227, 1978.

Kennedy, A.C., J. Fleming, L. Solomon. Chikungunya viral arthropathy: a clinical description. *J Rheumatol* 7:231-236, 1980.

McIntosh, B.M. Antibody against Chikungunya virus in wild primates in Southern Africa. *S Afr J Med Sci* 35:65-74, 1970.

Pavri, K. Disappearance of Chikungunya virus from India and South East Asia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 80:491, 1986.

Pfeffer, M., B. Linssen, M.D. Parke, R.M. Kinney. Specific detection of Chikungunya virus using a RT-PCR/nested PCR combination. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health* 49(1):49-54, 2002.

Tesh, R.B. Arthritides caused by mosquito-borne viruses. *Annu Rev Med* 33:31-40, 1982.

Tesh, R.B., D.C. Gajdusek, R.M. Garruto, J.H. Cross, L. Rosen. The distribution and prevalence of group A arbovirus neutralizing antibodies among human populations in Southeast Asia and the Pacific islands. *Am J Trop Med Hyg* 24:664-675, 1975.

Thein, S., M. La Linn, J. Aaskov, M.M. Aung, M. Aye, A. Zaw, A Myint. Development of a simple indirect enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of immunoglobulin M antibody in serum from patients following an outbreak of Chikungunya virus infection in Yangon, Myanmar. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 86:438-442, 1992.

Tomori, O., A. Fagbami, A. Fabiyi. The 1974 epidemic of Chikungunya fever in children in Ibadan. *Trop Geogr Med* 27:413-417, 1975.

Turell, M.J., F.J. Malinoski. Limited potential for mosquito transmission of a live, attenuated Chikungunya virus vaccine. *Am J Trop Med Hyg* 47:98-103, 1992.

White, A., S. Berman, J.P. Lowenthal. Comparative immunogenicities of Chikungunya vaccines propagated in monkey kidney monolayers and chick embryo suspension cultures. *Appl Microbiol* 23:951-952, 1972.

Zhang, H.L., H.F. Shi, Z.Q. Mi *et al.* Discovery of the natural focus of chikungunya in Yunan Province, China, and study of biological properties of Chikungunya virus. *Arthropod-borne Virus Information Exchange* 43-44, 1991.

FIEBRE HEMORRÁGICA ARGENTINA

CIE-10 A96.0 Fiebre hemorrágica de Junín

Sinonimia. Fiebre hemorrágica de Junín, enfermedad de Junín, mal de los rastrojos, mal de O'Higgins, gripón, virosis hemorrágica del noroeste bonaerense, virosis hemorrágica endemoepidémica.

Etiología. Virus Junín, de genoma ARN monocatenario segmentado, género *Arenavirus*, familia *Arenaviridae*. Los viriones de esta familia, cuyo prototipo es el virus de la coriomeningitis linfocitaria, son ovoides o pleomórficos, de unos 110 a 130 nm de diámetro (raramente alcanzan los 300 nm) y tienen envoltura lipoproteica. Una característica de la familia, la que le da su nombre, son las partículas con aspecto de granos de arena que se ven al observar el interior del virión con el microscopio electrónico. Las partículas proceden de ribosomas de la célula parasitada y el virión las adquiere cuando brotan de ella.

El virus Junín pertenece al complejo Tacaribe (arenavirus del Nuevo Mundo), compuesto por los siguientes virus: Allpahuayo, Amapari, Bear Canyon, Cupixi, Flexal, Guanarito, Junín, Latino, Machupo, Oliveros, Paraná, Pichindé, Pirital, Sabiá, Tacaribe, Tamiami y Whitewater Arroyo (Charrel *et al.*, 2002). El virus Junín, el virus Machupo (agente de la fiebre hemorrágica Machupo o boliviana) (Weissenbacher y Damonte, 1983), el virus Guanarito (agente de la fiebre hemorrágica venezolana), y el virus Sabiá (agente de la fiebre hemorrágica brasileña) son patógenos para los seres humanos. Se han presentado infecciones de laboratorio por los virus Pichindé y Tacaribe (Johnson, 1981).

Los virus del complejo Tacaribe comparten afinidad antigénica con los arenavirus del Viejo Mundo, género *Arenavirus*, que incluyen los agentes de la fiebre de Lassa de África y de la coriomeningitis linfocítica de las Américas y Europa.

Con excepción del virus Tacaribe, cuyo reservorio son los murciélagos, los reservorios de los arenavirus son roedores portadores de una infección persistente.

Distribución geográfica y presentación. La fiebre hemorrágica argentina (FHA) se presenta en una amplia región de la pampa húmeda de ese país, donde el cultivo principal es el de maíz y otros cereales. El área endémica abarca unos 120.000 km², con algo más de un millón de habitantes; comprende el noroeste de la provincia de Buenos Aires, el sudeste y sur de las provincias de Córdoba y Santa Fe, respectivamente, y el este de la provincia de La Pampa. Se demostró que el virus está activo fuera de las áreas endémicas conocidas, como lo indica el aislamiento del virus *Akodon azarae* en la localidad de Pila, al sudoeste de Buenos Aires; también se encontraron anticuerpos en 2 de los 449 pobladores, pero no se comprobó la enfermedad en el hombre (Weissenbacher *et al.*, 1983a). Las primeras epidemias se presentaron en 1953 y 1954, y el agente etiológico se aisló por primera vez en 1958. Desde entonces, las epidemias se repitieron anualmente con una intensidad variable. En los 23 años transcurridos entre 1958 y 1980, se notificaron en el país más de 18.000 casos de FHA clínicamente comprobados, con una tasa de letalidad de 10 a 15% en los casos no tratados. Posteriormente, cada dos o tres años se produjo un pico de la enfermedad y la epidemia de mayor magnitud fue la de 1964. Entre 1977 y 1980 se observó una tendencia hacia la reducción del número de casos: de 989 en 1977 a 161 en 1980 (OPS, 1982). En el trienio 1981–1983 hubo un promedio de 302 casos por año (Argentina, Ministerio de Bienestar Social, 1981–1983). En 1990 hubo 727; 154 en 1991, y solo 2 en 1992, con mayor número de casos en la provincia de Córdoba que en la de Buenos Aires (Argentina, Ministerio de Salud Pública y Acción Social, 1992). En una encuesta realizada en dos poblaciones rurales (una en la provincia de Córdoba y otra en la de Buenos Aires) 14 años después de la primera presentación de FHA, se encontraron anticuerpos neutralizantes en 12,0% de los habitantes en Córdoba (7,6% con infección clínica y 4,4% subclínica) y 11,6% en Buenos Aires (9,7% con infección clínica y 1,9% subclínica) (Weissenbacher *et al.*, 1983b).

La enfermedad afecta de modo predominante a la población rural y, en especial, a los cosechadores de maíz u otros granos, que en su mayoría son trabajadores migrantes varones. Ese hecho explica la mayor incidencia de la FHA en los adultos del sexo masculino. La mayoría de los casos se presenta entre abril y julio, y el número más alto suele producirse en mayo. La distribución estacional coincide con una intensificación de los trabajos agrícolas que facilitan el contacto con los roedores reservorios del virus, cuya densidad es mucho mayor en la misma época del año.

La enfermedad en el hombre. El período de incubación dura entre 10 y 16 días. La sintomatología es similar a la de la fiebre hemorrágica boliviana y su severidad es variable. La enfermedad tiene un comienzo insidioso; sus manifestaciones clínicas consisten en fiebre, malestar, escalofríos, cansancio, mareos, cefalalgia y dorsalgia. La mayoría de los enfermos padecen congestión conjuntival, dolor retroocular, epigastralgia, halitosis, náusea, vómito y constipación o diarrea; además se observa una acentuación de la red vascular en el paladar blando, adenopatías axilares e inguinales, petequias en la piel y en el paladar, y un halo congestivo en las encías. La leucopenia, plaquetopenia, albuminuria y cilindruria son constantes. La fiebre es sostenida y dura entre 5 y 8 días. Los síntomas que aparecen después del cuarto día incluyen epistaxis, gingivorragia, torpeza intelectual, marcha insegura, hipotensión en 75% de los pacientes, bradicardia, hipotonía muscular e hiporreflexia osteotendinosa.

En las formas leves, la enfermedad se prolonga unos seis días. En las formas graves del tipo hemorrágico, se acentúan las epistaxis y gingivorragias, a las que se agregan hematemesis y melena. Cuando predomina la sintomatología nerviosa, se observan temblores musculares en la lengua y manos, obnubilación o excitación y, a veces, accesos de convulsiones tónico clónicas. Las formas intermedias son las más frecuentes y afectan a cerca de 60% de los pacientes. La convalecencia dura varias semanas y, salvo algunas excepciones, no deja secuelas. Después de una aparente recuperación, en algunos enfermos se presenta un síndrome cerebeloso que se cura después de varios días sin consecuencias ulteriores. De 130 pacientes con diagnóstico confirmado por el laboratorio, 12 (9%) murieron (Argentina, Ministerio de Bienestar Social, 1971–1974). En los casos no tratados, la administración de plasma humano permitió reducir la tasa de letalidad de 15–20% a menos de 3% (Carballal *et al.*, 1991).

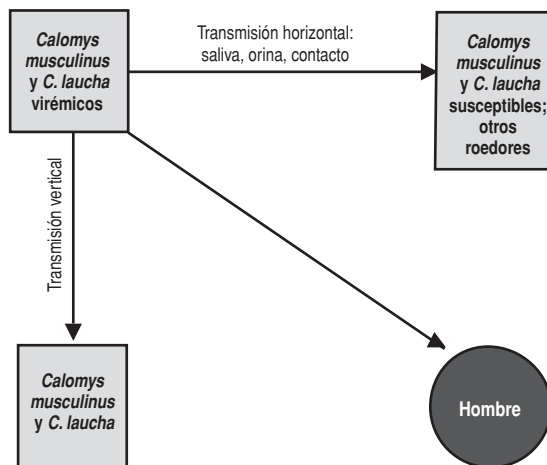
La enfermedad en los animales. Tal como sucede en las otras infecciones por arnavirus, los reservorios de mantenimiento del virus Junín en la naturaleza son roedores, con excepción del virus Tacaribe, cuyos reservorios son quirópteros. Los huéspedes principales del virus Junín son roedores cricétidos campestres de las especies *Calomys musculinus*, *C. laucha* y *Akodon azarae*. Mediante la inoculación experimental de cepas de campo del virus Junín en *C. musculinus* y *C. laucha* se demostró que la infección en estos animales transcurre asintomática, independientemente de la edad del animal, la vía de administración y la dosis suministrada (Sabattini *et al.*, 1977). La infección experimental del *Akodon* solo produce sintomatología cuando se inocula en la primera semana de vida (Weissenbacher y Damonte, 1983).

Fuente de infección y modo de transmisión (figura 25). En la región endémica el riesgo no es uniforme. Entre 1965 y 1974 se notificaron 8.728 casos, de los que 3.075 (35%) se presentaron en la localidad de Pergamino, provincia de Buenos Aires. La mayoría de las 3.075 personas contrajeron la infección en esa zona, que ocupa una superficie muy pequeña de toda la región afectada por la fiebre hemorrágica. La enfermedad es más prevalente en los hombres que en las mujeres (4:1) y se manifiesta más entre los trabajadores de las zonas rurales. Los cambios estacionales se deben a la variación en el número de los roedores y al grado variable de exposición de esos trabajadores a los roedores predominantes. En 1977 se presentó un brote importante en la misma zona y durante el período de abril a junio se notificaron más de 300 casos (Bond, 1977).

Hay un paralelismo entre la curva epidémica y la variación en la densidad de la población de roedores: la máxima incidencia ocurre en otoño y corresponde a la mayor abundancia de roedores; la disminución de los casos humanos en invierno coincide con la reducción manifiesta de la población de esos animales.

El virus Junín se ha aislado de varias especies de cricétidos, tales como *Akodon azarae*, *A. obscurus*, *Calomys musculinus*, *C. laucha* y *Oryzomys nigripes*. Esos roedores habitan predominante en las malezas abundantes de tallo alto que crecen a lo largo de las cercas de los campos cultivados, los costados de los caminos, las márgenes de arroyos y las vías de ferrocarril. La reacción de las diferentes especies de roedores al virus Junín es distinta y puede dar una pauta sobre su relativa importancia en el mantenimiento del agente en la naturaleza. Se encontró viremia persistente en ejemplares de *C. musculinus* capturados y vueltos a capturar 2 ó 3 veces con

Figura 25. Fiebre hemorrágica argentina. Probable ciclo del virus Junín.



intervalos de hasta 55 días; asimismo, se comprobó que, en condiciones naturales, eliminan el virus por la orina. Por inoculación experimental de animales recién nacidos se confirmó que este roedor sufre una infección crónica con viremia persistente y elimina el virus por las secreciones bucofaríngeas y la orina, sin manifestar síntomas clínicos. En presencia de anticuerpos fijadores del complemento, la infección de animales adultos conduce a una viremia y viruria más cortas. Estos hechos se asemejan a las comprobaciones realizadas con *Calomys callosus*, al que se considera como el principal reservorio del virus Machupo, agente de la fiebre hemorrágica boliviana. Asimismo, se demostró que la transmisión de la infección en *C. musculinus* se produce tanto vertical como horizontalmente (Sabattini *et al.*, 1977) y, si bien en invierno la población de este cricétido disminuye enormemente, el virus puede mantenerse en la naturaleza por la viremia persistente que es característica de esa especie. En capturas realizadas en las áreas endémicas de la provincia de Córdoba, no solo se encontró que *C. musculinus* era el roedor más abundante, sino que la tasa de aislamientos del virus fue muy alta. En un estudio de captura y recaptura de *C. musculinus*, realizado en el sur de la provincia de Santa Fe y el norte de la provincia de Buenos Aires, se demostró que los animales antígeno positivos en el ensayo de inmunosorción enzimática (ELISA), son predominantemente machos (76%). Este hecho, además de la mayor movilidad y mayor frecuencia de heridas, indicaría que la ruta primaria de transmisión del virus sería horizontal (Mills *et al.*, 1992). Como el hábitat preferido de *C. musculinus* son los bordes de los campos de cultivo, los autores sostienen que el hombre contrae la infección en esos lugares más que en los propios cultivos. El virus fue aislado también de 4 de 40 *Akodon* capturados, pero su escaso número en los campos de cultivo indicaría que este roedor desempeña un papel limitado en la epidemiología de la FHA (Sabattini *et al.*, 1977).

Se considera que la emergencia y posterior expansión de la FHA se deben a que las perturbaciones del ambiente creadas por el cultivo de granos favorecieron a las poblaciones de *Calomys* (Villafañe *et al.*, 1977).

La clase de cultivo tiene también importancia sobre la ecología del virus. En los campos de soja la densidad de roedores es menor que en los cultivos de maíz y girasol, sobre todo de cricétidos del género *Calomys*. En las áreas donde aumentaron los cultivos de soja, se observó una reducción de casos de FHA (Kravetz *et al.*, 1981, citado en Weissenbacher y Damonte, 1983).

El virus fue aislado de ácaros que parasitan a los roedores, pero no se demostró que puedan transmitir el virus y no se les atribuye ningún papel en la ecología del virus o en la epidemiología de la enfermedad. El hecho de que el virus pueda ser aislado del frotis bucal o de la orina de *Calomys* indica que esas secreciones constituyen las fuentes principales del virus en la transmisión de la infección a sus congéneres, y quizás a otras especies de roedores con los que entran en contacto. En efecto, se ha podido comprobar la transmisión de la madre a la cría y entre animales colocados en la misma jaula. Es evidente la importancia del papel desempeñado por *Calomys* en el ciclo natural del virus.

El hombre se infecta al entrar en contacto con roedores infectados y con sus excretas. Las vías de penetración del virus en el humano serían las excoriaciones de la piel, la ingestión de productos contaminados o la inhalación de aerosoles que alcanzan la conjuntiva y las mucosas bucal o nasal. Esas vías de entrada se corroboraron experimentalmente. La transmisión interhumana es excepcional, pero se deben tomar precauciones porque se aisló el virus de frotis faríngeos y de orina de enfermos. Como en el caso de la fiebre hemorrágica boliviana, el contacto íntimo puede dar lugar al contagio si se toma en cuenta que los pacientes virémicos pueden sufrir hemorragias y que a veces se puede aislar el virus de la boca y la orina.

Diagnóstico. Tiempo atrás, se decía que la FHA era la “enfermedad del sello” porque se consideraba que era fácil diagnosticarla por sus signos y síntomas. Sin embargo, estudios posteriores indicaron que solo 60% de los casos se pueden diagnosticar en forma correcta por medio del examen clínico. El diagnóstico presuntivo se basa sobre los antecedentes epidemiológicos (si el enfermo es un residente de las áreas endémicas o un trabajador migrante) y los análisis clínicos, que consisten en identificar la leucoplaquetopenia, las células redondas en la orina y la inversión del cociente entre los linfocitos CD4⁺ o ayudadores y los citotóxicos supresores CD8⁺ (Carballal *et al.*, 1991). Hasta 1965 el diagnóstico virológico de la enfermedad solo se intentaba en algunos de los casos identificados. Entre 1965 y 1974, el diagnóstico se confirmó por estudios virológicos en 64% de los casos notificados. El diagnóstico específico se puede realizar por el aislamiento del virus o por pruebas serológicas con muestras de sangre obtenidas en el período agudo y en la convalecencia. El virus se puede aislar por inoculación de la sangre de pacientes febriles y materiales de autopsia en ratones lactantes por vía intracerebral, o en cobayos por vía intraperitoneal o intramuscular, y observar si los animales desarrollan lesiones hemorrágicas similares a las del hombre. También se puede aislar el virus mediante la siembra de sangre del paciente en monocapas de células VERO, en las que el virus producirá un efecto citopatógeno y la puesta en evidencia del antígeno vírico por inmunoperoxidasa (Lascano *et al.*, 1981). Este procedimiento, que permite obtener resultados entre 2 y 8 días, es más rápido que la inoculación en animales de laboratorio. Las pruebas serológicas que más se emplean son las de fijación del complemento, neutralización e inmunofluorescencia indirecta. La prueba de fijación del complemento

es la menos sensible y los anticuerpos que detecta aparecen tardíamente y desaparecen muy pronto. La prueba de neutralización es el procedimiento más específico y detecta los anticuerpos a las 3 ó 4 semanas del inicio de la enfermedad. La prueba de inmunofluorescencia indirecta es la más precoz, rápida, económica y sencilla (Samoilovich *et al.*, 1983). De 50 personas que tuvieron FHA entre 1 y 14 años antes, la prueba de inmunofluorescencia indirecta permitió detectar anticuerpos en 83% de ellas y la de neutralización en 96%, mientras que la prueba de fijación del complemento solo detectó anticuerpos en 30% de las personas estudiadas (Damilano *et al.*, 1983).

Las pruebas más empleadas son ELISA e inmunofluorescencia indirecta, porque pueden detectar la IgM y la IgG (Carballal *et al.*, 1991). También se han desarrollado técnicas de reacción en cadena de la polimerasa por transcripción inversa (RCP-TI) que sirven para diagnosticar FHA (Lozano *et al.*, 1993; Lozano *et al.*, 1995).

Control. En Bolivia se demostró la posibilidad de controlar una epidemia urbana de fiebre hemorrágica por el virus Machupo mediante el control de roedores que adquirieron hábitos peridomésticos. Sin embargo, en las zonas agrícolas de la Argentina la aplicación de esa medida sería muy difícil y costosa. La esperanza se cifra en el desarrollo de una vacuna inocua y eficaz. El intento de obtener una vacuna inactivada parece haberse abandonado, y el mayor esfuerzo se dedica ahora a las vacunas vivas atenuadas. Se han desarrollado y evaluado las vacunas de cepas atenuadas XJCI³, XJO y Candid 1, que se ensayaron en animales de laboratorio. La vacuna con la cepa XJCI³ se administró a un total de 636 voluntarios en los que indujo una infección subclínica o manifestaciones clínicas leves, y anticuerpos neutralizantes que perduraron de 7 a 9 años en 90% de los individuos. En cobayos y en el mono *Cebus spp.*, la cepa inoculada por vía intracerebral resulta neurovirulenta; en la marmoseta *Callithrix jacchus*, considerada como un buen modelo animal de la FHA, la cepa brindó una buena protección (Weissenbacher y Damonte, 1983).

La vacuna con cepa atenuada Candid 1 es la que ofrece mayores expectativas a corto plazo como "vacuna inocua y eficaz". Los ensayos realizados en animales de laboratorio muestran títulos altos en la seroconversión, muy buena protección contra cepas virulentas y ausencia de neurovirulencia en monos. Esa vacuna fue aplicada a voluntarios humanos sin que se presentaran complicaciones de ninguna índole y con una buena seroconversión (Barrera Oro, J. Comunicación personal, marzo, 1986; Barrera Oro y McKee, 1992; McKee *et al.*, 1993). También se llevó a cabo un proyecto cooperativo internacional con la misma vacuna: después de realizar pruebas preclínicas en gran escala, se confirmó su inocuidad e inmunogenicidad en 300 voluntarios de la Argentina y los Estados Unidos. Asimismo, entre 1988 y 1990 se realizó un ensayo prospectivo aleatorio, doble ciego y controlado por placebo en 6.500 voluntarios de 41 localidades del área endémica; los resultados demostraron claramente la eficacia de la vacuna, por lo que se extendió la vacunación a 100.844 personas, sin que se haya observado ninguna reacción adversa. Aún resta establecer la duración de la inmunidad y persistencia de los anticuerpos (WHO, 1993).

Bibliografía

- Argentina, Ministerio de Bienestar Social, Secretaría de Salud Pública. *Bol Epidemiol Nac*, 1971-1974.
- Argentina, Ministerio de Bienestar Social, Secretaría de Salud Pública. *Bol Epidemiol Nac* vol 12-14, 1981-1983.
- Argentina, Ministerio de Salud Pública y Acción Social. *Boletín anual 1992*. Buenos Aires: Ministerio de Salud Pública y Acción Social; 1992.
- Barrera Oro, J.G., K.T. McKee, Jr. Hacia una vacuna contra la fiebre hemorrágica argentina. *Bol Oficina Sanit Panam* 112:296-302, 1992.
- Bond, J.O. *La fiebre hemorrágica en América Latina*. Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud; 1977. (OPS/CAIM 16/3).
- Carballal, G., J.R. Oubiña, C.M. Videla. Familia Arenaviridae y otras productoras de fiebres hemorrágicas. En: Carballal, G., J.R. Oubiña, eds. *Virología médica*. Buenos Aires: El Ateneo; 1991.
- Casals, J. Arenaviruses. En: Evans, A.S., ed. *Viral infections of humans: epidemiology and control*. New York: Plenum; 1976.
- Charrel, R.N., H. Feldmann, C.F. Fulhorst, R. Khelifa, R. de Chesse, X. de Lamballerie. Phylogeny of New World arenaviruses based on the complete coding sequences of the small genomic segment identified an evolutionary lineage produced by intrasegmental recombination. *Biochem Biophys Res Comm* 296:1118-1124, 2002.
- Coto, C.E. Junín virus. *Progr Med Virol* 18:127-142, 1974.
- Damilano de, A.J., S.C. Levis, A.M. Ambrosio, D.A. Enria, J.I. Maiztegui. Diagnóstico serológico de infección por virus Junín por fijación del complemento, inmunofluorescencia y neutralización. En: *Primer Congreso Argentino de Virología*. Buenos Aires, 1-5 agosto 1983.
- Guerrero, L.B. de. Ensayo de vacunación. Mesa redonda. Fiebre hemorrágica argentina: aspectos inmunológicos. *Rev Asoc Argent Microbiol* 5:163-164, 1973.
- Ivanov, A.P., V.N. Bashkirtsev, E.A. Tkachenko. Enzyme-linked immunosorbent assay for detection of arenaviruses. *Arch Virol* 67: 71-74, 1981.
- Johnson, K.M. Arenaviruses: diagnosis of infection in wild rodents. En: Kurstak, E., C. Kurstak, eds. *Comparative diagnosis of viral diseases*. Vol. 4. New York: Academic Press; 1981.
- Johnson, K.M., S.B. Halstead, S.N. Cohen. Hemorrhagic fevers of Southeast Asia and South America. *Progr Med Virol* 9:105-158, 1967.
- Johnson, K.M., P.A. Webb, G. Justines. Biology of Tacaribe-complex viruses. En: Lehman-Grube, F., ed. *Lymphocytic choriomeningitis virus and other arenaviruses; symposium held at the Heinrich-Pette-Institut für experimentelle Virologie und Immunologie, Universität Hamburg, October 16-18, 1972*. Berlin, New York: Springer-Verlag; 1973.
- Lascano, E.F., M.I. Berria, N.A. Candurra. Diagnosis of Junin virus in cell culture by immunoperoxidase staining. *Arch Virol* 70:79-82, 1981.
- Lord, R.D., A.M. Vilches, J.I. Maiztegui, E.C. Hall, C.A. Soldini. Frequency of rodents in habitats near Pergamino, Argentina, as related to Junin virus. *Am J Trop Med Hyg* 20:338-342, 1971.
- Lozano, M.E., P.D. Ghiringhelli, V. Romanowski, O. Grau. A simple nucleic acid amplification assay for the rapid detection of Junin virus in whole blood samples. *Virus Res* 27(1):37-53, 1993.
- Lozano, M.E., D. Enría, J.I. Maiztegui, O. Grau, V. Romanowski. Rapid diagnosis of Argentine hemorrhagic fever by reverse transcriptase PCR-based assay. *J Clin Microbiol* 33(5):1327-1332, 1995.
- Maiztegui, J.I. Epidemiología de la fiebre hemorrágica argentina. En: Bacigalupo, J.C., E.R. Castro, eds. *Conferencias, simposios y plenario. V Congreso Latinoamericano de Microbiología*. Montevideo: Sociedad Uruguaya de Microbiología; 1971.

McKee, K.T., Jr., J.G. Oro, A.I. Kuehne, J.A. Spisso, B.G. Mahlandt. Safety and immunogenicity of a live-attenuated Junin (Argentine hemorrhagic fever) vaccine in rhesus macaques. *Am J Trop Med Hyg* 48:403-411, 1993.

Mettler, N.E. *Fiebre hemorrágica argentina: conocimientos actuales*. Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud; 1970. (Publicación Científica 183).

Mills, J.N., B.A. Ellis, K.T. McKee *et al.* A longitudinal study of Junin virus activity in the rodent reservoir of Argentine hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg* 47:749-763, 1992.

Organización Panamericana de la Salud (OPS). Fiebre hemorrágica argentina. *Bol Epidemiol* 3(2):1-3, 1982.

Ruggiero, H.R., A.S. Parodi, H.A. Ruggiero, F.A. Cintora, C. Magnoni, H. Milani. *Síntesis médica sobre la fiebre hemorrágica argentina*, 2.^a ed. Buenos Aires: Ministerio de Bienestar Social; 1969.

Sabattini, M.S. En: Bacigalupo, J.C., E.R. Castro, eds. *Conferencias, simposios y plenario. V Congreso Latinoamericano de Microbiología*. Montevideo: Sociedad Uruguaya de Microbiología; 1971.

Sabattini, M.S., J.I. Maiztegui. Fiebre hemorrágica argentina. *Medicina (B Aires)* 30(Supl 1):111-128, 1970.

Sabattini, M.S., L.E. González de Ríos, G. Díaz, V.R. Vega. Infección natural y experimental de roedores con virus Junín. *Medicina (B Aires)* 37(Supl 3):149-161, 1977.

Samoilovich, S.R., G. Carballal, M.J. Frigerio, M.C. Weissenbacher. Detección de infecciones de laboratorio por virus Junín utilizando comparativamente las técnicas de neutralización e inmunofluorescencia. *Rev Argent Microbiol* 15:113-118, 1983.

Schwartz, E.R., O.G. Mando, J.I. Maiztegui, A.M. Vilches. Síntomas y signos iniciales de mayor valor diagnóstico en la fiebre hemorrágica argentina. *Medicina (B Aires)* 30(Supl 1): 8-14, 1970.

Vilches, A.M. Ecología y control de la fiebre hemorrágica argentina. En: Bacigalupo, J.C., E.R. Castro, eds. *Conferencias, simposios y plenario. V Congreso Latinoamericano de Microbiología*. Montevideo: Sociedad Uruguaya de Microbiología; 1971.

Villafañe, G. de, F.O. Kravetz, O. Donado *et al.* Dinámica de las comunidades de roedores en agro-ecosistemas pampásicos. *Medicina (B Aires)* 37 (Supl 3):128-140, 1977.

Weissenbacher, M.C., E.B. Damonte. Fiebre hemorrágica argentina. *Adel Microbiol Enf Infec (B Aires)* 2:119-171, 1983.

Weissenbacher, M.C., M. Caello, G. Carballal, N. Planes, F. Kravetz. Actividad del virus Junín en áreas no endémicas: su aislamiento en roedores y detección de anticuerpos en humanos. En: *Primer Congreso Argentino de Virología, Buenos Aires, 1-5 agosto 1983*, 1983a.

Weissenbacher, M.C., M.S. Sabattini, M.M. Avila *et al.* Junin virus activity in two rural populations of the Argentine hemorrhagic fever (AHF) endemic area. *J Med Virol* 12:273-280, 1983b.

World Health Organization (WHO). Vaccination against Argentine haemorrhagic fever. *Wkly Epidemiol Rec* 68:233-234, 1993.

FIEBRE HEMORRÁGICA BRASILEÑA

CIE-10 A96.8 Otras fiebres hemorrágicas por arenavirus

Etiología. El virus Sabiá, de genoma ARN monocatenario, es un nuevo miembro del género *Arenavirus*, familia *Arenaviridae* (véanse más detalles en Fiebre hemo-

rrágica de Junín). Este virus pertenece al complejo Tacaribe. Se realizó un estudio comparado de 250 nucleótidos del segmento genómico S ("small") del ARN del virus Sabiá y de otros cinco virus del complejo (Guanarito, Junín, Machupo, Pichindé y Tacaribe). Por medio del análisis de secuencias, se encontró que el virus Sabiá es 56% divergente de los virus Guanarito, Junín y Machupo.

Distribución geográfica y presentación. Poco se sabe aún sobre la distribución y presentación de esta enfermedad. En 1994 se dio a conocer el primer caso en la localidad de Sabiá del estado de São Paulo, Brasil. Un caso secundario fue el de un técnico de laboratorio que estaba trabajando en la caracterización del virus y hubo un tercer caso en la Universidad de Yale, Estados Unidos de América, cuando a un investigador se le rompió en la ultracentrífuga un recipiente que contenía una suspensión del virus.

La enfermedad en el hombre. El caso índice fue el de una ingeniera agrónoma de 25 años admitida al hospital 12 días después de sufrir fiebre, cefalalgia, mialgia, náusea, vómito y astenia. En el examen de admisión, se encontró a la paciente muy enferma, somnolienta y ligeramente deshidratada, y con la orofaringe muy enrojecida. Los análisis solo demostraron leucopenia y un ligero aumento de aspartato de aminotransferasa. A pesar del tratamiento con fluidos, electrolitos y antibióticos, la paciente empeoró y durante los tres días siguientes tuvo hematemesis, hemorragia vaginal, petequias conjuntivales, dificultad para caminar, temores y convulsiones. Al tercer día entró en coma y shock y falleció al día siguiente. En la autopsia se encontró edema pulmonar difuso, congestión con hemorragias intraparenquimatosas, hemorragias focales y necrosis en el hígado y una hemorragia gastrointestinal masiva. El técnico del laboratorio que estuvo trabajando con el virus aislado se enfermó con fiebre de 38 a 40 °C, escalofríos, malestar, cefalea, mialgia, dolor de garganta, conjuntivitis, náusea, vómito, dolor epigástrico, diarrea, encías sangrantes y leucopenia. El paciente se recuperó y sus muestras de sangre pareadas mostraron seroconversión para el virus Sabiá. En el tercer caso el paciente tuvo una fiebre de 39,5 °C. Se le administró una droga antiviral experimental que le permitió recuperarse.

Fuente de infección y modo de transmisión. La fuente de transmisión del caso índice se desconoce, pero se presume que se trató de roedores. La paciente realizaba sobre todo trabajos de oficina. Los 10 días anteriores a la enfermedad estuvo en dos ciudades de São Paulo, pero sin salir del estado. Los dos casos siguientes fueron adquiridos probablemente por inhalación de aerosoles del virus en el laboratorio.

El reservorio del virus será motivo de futuras investigaciones.

Diagnóstico. Los investigadores que dieron a conocer esta enfermedad subrayan las dificultades diagnósticas en un área donde existen varias enfermedades con un cuadro clínico semejante y la falta de antecedentes de fiebre hemorrágica por un arnavirus nuevo. El aislamiento del virus y su identificación es la única manera de realizar un diagnóstico con certeza.

Prevención. La única recomendación que se puede formular es que el trabajo de aislamiento de este virus y de todos los arnavirus patógenos para el hombre se realice solamente en laboratorios de alta seguridad.

Bibliografía

Lisieux, T., M. Coimbra, E.S. Nassar *et al.* New arenavirus isolated in Brazil. *Lancet* 343:391-392, 1994.

FIEBRE HEMORRÁGICA DE CRIMEA-CONGO

CIE-10 A98.0 Fiebre hemorrágica de Crimea-Congo

Sinonimia. Fiebre hemorrágica de Asia Central, fiebre del Congo.

Etiología. Virus de genoma ARN, de tres segmentos, género *Nairovirus*, familia Bunyaviridae. Los viriones son esféricos, de unos 85-105 nm de diámetro, envueltos por una bicapa lipídica. Epidemiológicamente, este virus pertenece al grupo de virus de las fiebres hemorrágicas transmitidas por garrapatas, junto con el de la fiebre hemorrágica de Omsk y el de la enfermedad de la selva de Kyasanur.

Distribución geográfica. El virus se aisló en los Balcanes, la zona sur de la antigua Unión Soviética y otras antiguas repúblicas soviéticas asiáticas. La enfermedad se presenta también en Afganistán, China, Emiratos Árabes Unidos, Irán, Pakistán y Siria. En África se presenta en Etiopía, Kenya, Madagascar, Mauritania, Nigeria, República Centroafricana, República Democrática del Congo, Senegal, Sudáfrica, Uganda y Zimbabwe. De acuerdo con las encuestas seroepidemiológicas en humanos y animales, el área de distribución geográfica podría ser mucho más amplia y existirían focos enzoóticos con casos humanos o sin ellos. Además, se aisló el virus o se encontraron anticuerpos en Francia, Hungría, India y Turquía.

Presentación en el hombre. Los casos de fiebre hemorrágica de Crimea-Congo (FHCC) casi siempre se presentan en forma aislada; su distribución e incidencia en las diferentes localidades es dispersa, tanto en el espacio como en el tiempo. Durante la Segunda Guerra Mundial, en Crimea, Ucrania, se registraron entre 92 y 200 casos en 1944 y unos 100 casos en 1945, tanto entre el personal militar como entre la población civil. En Astraján, antigua Unión Soviética, se notificaron 104 casos con 18 defunciones entre 1953 y 1963, con un pico de 44 casos durante el último año, y hubo un solo caso anual en la mayoría de las aldeas o cooperativas agrícolas; en Rostov del Don, antigua Unión Soviética, se presentaron 323 casos entre 1963 y 1969, con un pico de 131 casos en 1968 y una letalidad de 16%. En Bulgaria, entre 1953 y 1965 hubo 717 casos con una tasa de morbilidad de 0,7% y 17% de letalidad. En el período de 1968 a 1972 hubo 121 casos comprobados. En 79% de los focos la enfermedad se presentó una sola vez (Hoogstraal, 1979). En 1965, se presentó un brote en Bachu, provincia de Xinjiang, China, con una letalidad de 80% (Yen *et al.*, 1985). La prevalencia, determinada por la prueba de fijación del complemento, fue positiva en 16 de las 135 personas examinadas. En Mauritania se examinó la presencia de anticuerpos IgG aplicando el ensayo de inmunosorción enzi-

mática (ELISA) en muestras de 99 familiares o contactos de pacientes hospitalizados con FHCC y se determinó una seroprevalencia de 36% (González *et al.*, 1990).

Como se pudo comprobar en varias zonas rurales de Sudáfrica, la seroprevalencia aumenta con la edad y está relacionada con el manejo de ovinos (Fisher-Hoch *et al.*, 1992). Las epidemias siempre estuvieron relacionadas con una modificación del ambiente, ya sea por los efectos de la guerra, como en Crimea, o por la ampliación de las áreas agrícolas a raíz de la colectivización en Bulgaria y la antigua Unión Soviética. La incidencia de los casos es paralela a la densidad de la población de las garrapatas adultas del complejo *Hyalomma marginatum*: al principio de la primavera es baja, alcanza un pico máximo al principio del verano y luego declina hasta desaparecer al iniciarse el otoño.

En varios países de África, Asia y Europa se registraron brotes domésticos y nosocomiales, a veces con casos numerosos y altas tasas de letalidad, debidos al contacto directo con un enfermo en el período hemorrágico de la enfermedad.

Presentación en los animales. Los principales huéspedes naturales del virus de la FHCC son las liebres y los erizos, como huéspedes de las formas inmaduras de las garrapatas, y los bovinos, ovinos, caprinos, equinos y cerdos, como huéspedes de las garrapatas adultas. De acuerdo con las investigaciones seroepidemiológicas, en las áreas endémicas existe una gran variación en la tasa de reaccionantes según región, estación del año y especie animal. Los cambios periódicos en la dinámica de la población de las garrapatas vectoras determinan grandes diferencias en las tasas de animales infectados. En general, la tasa de animales con anticuerpos es nula o baja donde no ocurren casos humanos y es alta donde se registra la enfermedad. En ovinos experimentalmente inoculados con el virus, se pudieron detectar anticuerpos IgM por medio del ELISA de captura desde 5 hasta 21 días después de la inoculación. El ELISA competitivo, sin discriminación de la clase de anticuerpos, permitió demostrar anticuerpos hasta 70 días después de la inoculación. En 5 de 11 bovinos experimentalmente infectados no se pudo demostrar IgM, pero en los otros 6 se detectaron anticuerpos entre 7 y 49 días después de ser inoculados. Los anticuerpos totales por el ELISA competitivo se pudieron diagnosticar a partir del sexto día y todavía estaban presentes después de 55 días.

De 960 animales silvestres de una reserva natural de Sudáfrica, se encontró la prevalencia más alta entre vertebrados grandes, tales como rinocerontes, jirafas y búfalos, que son los huéspedes preferidos de la garrapata adulta *Hyalomma* spp., vector del virus (Burt *et al.*, 1993). Los investigadores demostraron que los anticuerpos IgM en los ovinos y bovinos pueden ser detectados durante 3 a 7 semanas solamente, en contraste con el hombre, donde persisten entre 3 y 5 meses. Esta diferencia posiblemente se deba a la poca susceptibilidad de esos animales al virus. Otras investigaciones realizadas en áreas geográficas diferentes confirman que los anticuerpos IgM, que indican una infección reciente, perduran poco tiempo, mientras que los IgG persisten mucho más. En el sur de Mauritania se examinaron 1.219 ovinos de 14 lugares diferentes y se encontró una prevalencia de 4,9% a 43% según el hato (Gonzalez *et al.*, 1990).

La enfermedad en el hombre. El período de incubación intrínseca, desde la picadura de la garrapata hasta la aparición de los síntomas, dura entre 5 y 12 días. La enfermedad se instala bruscamente con fiebre alta, escalofríos, dolor de cabeza, vértigo y una mialgia difusa. La fiebre dura unos ocho días y puede ser continua o bifá-

sica. El dolor abdominal, la náusea y el vómito, la diarrea y la bradicardia son signos frecuentes; también son comunes la hiperemia y el edema de la cara y el cuello, y la congestión conjuntival. La leucopenia y la trombocitopenia son casi constantes y la proteinuria, frecuente. Las hemorragias se inician al cuarto día de la enfermedad; las petequias en la boca y la piel varían en frecuencia e intensidad, y en algunos pacientes se presenta una púrpura hemorrágica franca. Las manifestaciones hemorrágicas más comunes consisten en epistaxis, gingivorragias, hemorragias de la mucosa gástrica y hematuria. La convalecencia se caracteriza por astenia, dolores de cabeza, malestar general y, a veces, neuritis y alopecia temporal. Por lo general, la defunción se debe a un shock por la pérdida de sangre o a complicaciones neurológicas, hemorragias pulmonares o infecciones intercurrentes. En cerca de un tercio de los pacientes se registra hepato y esplenomegalia. La tasa de letalidad se estima en alrededor de 30%.

La infección en el hombre no siempre tiene un curso tan grave. En general, se creía que la enfermedad era más grave en Eurasia que en África, pero los estudios posteriores demostraron que no había diferencia en tal sentido; hubo 11 defunciones en los 31 casos que se presentaron en África (Swanepoel *et al.*, 1987). También hay casos febriles leves sin hemorragias e incluso asintomáticos.

Para los pacientes sin complicaciones hemorrágicas, generalmente es suficiente un tratamiento con analgésicos y antipiréticos. En los pacientes con complicaciones se debe cuidar el equilibrio de líquidos y electrolitos. En el caso de hemorragias intensas se debe considerar el empleo de plaquetas frescas, plasma fresco congelado o concentrados de factores de coagulación. Para el tratamiento de la coagulación intravascular puede ser útil la heparina, pero se la debe administrar con mucho cuidado y vigilar de cerca su empleo. Para tratar la insuficiencia renal se puede recurrir a la diálisis peritoneal (OMS, 1985).

La enfermedad en los animales. La inoculación experimental en bovinos y ovinos permitió determinar que la infección transcurre en forma asintomática o provoca una enfermedad leve, aunque haya viremia comprobada en diferentes especies animales. Como se ha observado en algunos ensayos experimentales, también es posible que roedores recién nacidos sucumban a consecuencia de la infección.

Fuente de infección y modo de transmisión. Los focos naturales del virus se encuentran mayormente en las estepas, sabanas y áreas semidesérticas, y en los biotopos al pie de colinas (OMS, 1985). El virus fue aislado por inmunofluorescencia en 19 especies y subespecies de garrapatas en Eurasia y en nueve especies en África. Las garrapatas pertenecen sobre todo a los géneros *Hyalomma*, *Dermacentor*, *Rhipicephalus* y *Boophilus*. Varias especies de *Hyalomma* ocupan un lugar prominente como vector y reservorio del virus de la FHCC. La mayor parte de los casos en Bulgaria y la antigua Unión Soviética fueron transmitidos por *Hyalomma m. marginatum*. Las larvas y ninfas de esas garrapatas se alimentan sobre liebres, erizos y aves, mientras que los ejemplares adultos lo hacen sobre animales grandes, tanto domésticos como silvestres y son atraídas fácilmente por el hombre. Los vectores principales de cada región enzoótica corresponden a las especies de garrapatas que predominan entre los animales domésticos. Las epidemias de FHCC guardan una relación muy estrecha con la abundancia de una u otra especie de *Hyalomma* en las diferentes áreas ecológicas (Hoogstraal, 1979).

Según se ha comprobado en ejemplares de *Hyalomma m. marginatum*, *Rhipicephalus rossicus* y *Dermacentor marginatus*, durante los rigurosos inviernos de la antigua Unión Soviética el mecanismo de supervivencia del virus consiste en la transmisión transtadial y transovárica en las garrapatas. Los animales domésticos, las liebres *Lepus europaeus* y *L. capensis*, los erizos *Erinaceus albiventris* y *Hemiechinus auritus*, y posiblemente algunos otros animales, podrían servir de amplificadores del virus y fuente de alimentación para las garrapatas. Al ser infectados por los vectores, todos esos animales tienen una viremia que se prolonga por lo menos durante una semana y sirven a su vez de fuente de infección para las garrapatas no infectadas. Se han encontrado altas tasas de reaccionantes serológicos entre los mamíferos en las áreas enzoóticas. Las aves no se infectan pero desempeñan un papel importante como fuente de alimentación en las fases inmaduras de las garrapatas y como vehículo de dispersión a distancia de esos vectores (Hoogstraal, 1979).

La enfermedad humana se presenta en las áreas rurales y los grupos ocupacionales más expuestos son los dedicados a la agricultura y la ganadería. El hombre adquiere la infección por la picadura de garrapatas infectadas y también puede infectarse al aplastar garrapatas con las manos si el virus penetra a través de la piel lesionada. Asimismo, es posible que el hombre se pueda infectar en forma directa durante el sacrificio y desolladura de animales virémicos, como en los episodios presentados en Kazajstán y Uzbekistán. Sin embargo, en Sudáfrica no se pudo comprobar que el contacto con sangre o carne fresca de animales constituya un riesgo de infección para el hombre (Fisher-Hoch *et al.*, 1992). Se presentaron numerosos casos, en gran parte mortales, por transmisión interhumana entre familiares y personal hospitalario expuesto a descargas hemorrágicas de pacientes con FHCC (Hoogstraal, 1979).

Papel de los animales. Hay dudas sobre si los animales vertebrados sirven de reservorio o su papel se limita a servir de fuente de alimentación para las garrapatas vectoras. Las garrapatas no son solamente vectores; también son reservorios por el hecho de que pueden transmitir la infección por vía transovárica y transtadial. No se sabe cuánto tiempo se puede mantener el ciclo de ese modo porque la tasa de transmisión es baja. Un ensayo durante el que se alimentó conjuntamente, sobre un cobayo no infectado, a larvas y ninfas de *Hyalomma* no infectadas y a garrapatas adultas infectadas demostró que las formas inmaduras de garrapata se infectan de este modo. Después de alimentarse, se infectaron 3 de las 370 (0,8%) larvas de *H. truncatum*. El virus fue transmitido por vía transtadial a 15 (1,2%) de las 1.253 ninfas y a 12 (0,5%) de los 2.049 ejemplares adultos. Con otra especie de garrapata (*H. impalatum*) el virus fue transmitido también a las ninfas, pero no a los adultos. La conclusión de los autores del ensayo es que una pequeña proporción de larvas o ninfas pueden infectarse cuando se alimentan conjuntamente con garrapatas adultas infectadas sobre un huésped sin una viremia detectable. Este hecho sugiere que muchos más vertebrados de lo que se sospechaba podrían servir de amplificadores del virus (Gordon *et al.*, 1993).

Diagnóstico. El diagnóstico puede confirmarse por aislamiento del virus de la sangre de pacientes en la fase aguda de la enfermedad o del material de la autopsia, mediante la inoculación intracerebral en ratones recién nacidos o por propagación en cultivos celulares VERO o CER. El diagnóstico serológico se puede efectuar por las pruebas de fijación del complemento, neutralización en ratones recién nacidos,

inhibición indirecta de la hemaglutinación, difusión radial en gel, reacción en cadena de la polimerasa por transcripción inversa (RCP-TI), e inmunofluorescencia. La mayoría de estas pruebas son de baja sensibilidad. La prueba ELISA se considera más sensible y específica, y también más rápida y reproducible (Donets *et al.*, 1982). Además, el ELISA sirve para determinar los anticuerpos IgM o anticuerpos globales (Burt, 1993).

Control. Se recomiendan las mismas medidas que para las otras infecciones transmitidas por garrapatas. En Bulgaria y la antigua Unión Soviética se ensayó una vacuna inactivada cuyos resultados no se han evaluado satisfactoriamente. Con el fin de evitar el contagio interhumano es importante el aislamiento del enfermo, en especial del que presenta hemorragias. Las excreciones sanguíneas deben tratarse por calor o desinfectantes clorados. El personal a cargo del enfermo debe estar provisto de ropa protectora.

Bibliografía

Andrewes, C.H., H.G. Pereira. *Viruses of vertebrates*. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1972.

Blackburn, N.K., L. Searle, P. Taylor. Viral haemorrhagic fever antibodies in Zimbabwe. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 76:803-805, 1982.

Burt, F.J., P.A. Leman, J.C. Abbott, R. Swanepoel. Serodiagnosis of Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Epidemiol Infect* 3:551-562, 1994.

Burt, F.J., R. Swanepoel, L.E. Braack. Enzyme-linked immunosorbent assays for the detection of antibody to Crimean-Congo haemorrhagic fever in the sera of livestock and wild vertebrates. *Epidemiol Infect* 111:547-557, 1993.

Casals, J. Antigenic similarity between the virus causing Crimean hemorrhagic fever and Congo virus. *Proc Soc Exp Biol Med* 131:233-236, 1969.

Casals, J., H. Hoogstraal, K.M. Johnson, A. Shelokov, N.H. Wiebenga, T.H. Work. A current appraisal of hemorrhagic fevers in the U.S.S.R. *Am J Trop Med Hyg* 15:751-764, 1966.

Casals, J., B.E. Henderson, H. Hoogstraal, K.M. Johnson, A. Shelokov. A review of Soviet viral hemorrhagic fevers, 1969. *J Infect Dis* 122:437-453, 1970.

Casals, J., G.H. Tignor. Neutralization and hemagglutination-inhibition tests with Crimean hemorrhagic fever-Congo virus. *Proc Soc Exp Biol Med* 145:960-966, 1974.

Donets, M.A., G.V. Rezapkin, A.P. Ivanov, E.A. Tkachenko. Immunosorbent assays for diagnosis of Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF). *Am J Trop Med Hyg* 31:156-162, 1982.

Fisher-Hoch, S.P., J.B. McCormick, R. Swanepoel, A. Van Middlekoop, S. Harvey, H.G. Kustner. Risk of human infections with Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in a South African rural community. *Am J Trop Med Hyg* 47:337-345, 1992.

Gonzalez, J.P., B. LeGuanno, M. Guillaud, M.L. Wilson. A fatal case of Crimean-Congo haemorrhagic fever in Mauritania: virological and serological evidence suggesting epidemic transmission. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 84:573-576, 1990.

Gordon, S.W., K.J. Linthicum, J.R. Moulton. Transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in two species of *Hyalomma* ticks from infected adults to cofeeding immature forms. *Am J Trop Med Hyg* 48:576-580, 1993.

Hoogstraal, H. The epidemiology of tick-borne Crimean-Congo hemorrhagic fever in Asia, Europe and Africa. *J Med Entomol* 15:307-417, 1979.

Organización Mundial de la Salud (OMS). *Fiebres hemorrágicas víricas. Informe de un Comité de Expertos*. OMS: Ginebra; 1985. (Serie de Informes Técnicos 721).

Papa, A., B. Bozovi, V. Pavlidou, E. Papadimitriou, M. Pelemis, A. Antoniadis. Genetic detection and isolation of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, Kosovo, Yugoslavia. *Emerg Infect Dis* 8:852-854, 2002.

Saijo, M., T. Qin, M. Niikura, A. Maeda, T. Ikegami, T. Prehaud *et al.* Recombinant nucleoprotein-based enzyme-linked immunosorbent assay for detection of immunoglobulin G antibodies to Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *J Clin Microbiol* 5:1587-1591, 2002a.

Saijo, M., T. Qin, M. Niikura, A. Maeda, T. Ikegami, K. Sakai *et al.* Immunofluorescence technique using HeLa cells expressing recombinant nucleoprotein for detection of immunoglobulin G antibodies to Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *J Clin Microbiol* 2:372-375, 2002b.

Saluzzo, J.F., P. Aubry, J. McCormick, J.P. Digoutte. Haemorrhagic fever caused by Crimean-Congo haemorrhagic fever in Mauritania. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 79:268, 1985.

Sureau, P., J.N. Klein, J. Casals *et al.* Isolement des virus Thogoto, Wad Madani, Wanowrie et de la fièvre hemorrhagique de Crimée-congo en Iran à partir de tiques d'animaux domestiques. *Ann Virol (Inst Pasteur)* 131E:185-200, 1980.

Swanepoel, R., J.K. Struthers, A.J. Shepherd, G.M. McGillivray, M.J. Nel, P.G. Jupp. Crimean-Congo hemorrhagic fever in South Africa. *Am J Trop Med Hyg* 32:1407-1415, 1983.

Swanepoel, R., A.J. Shepherd, P.A. Leman *et al.* Epidemiologic and clinical features of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Southern Africa. *Am J Trop Med Hyg* 36:120-123, 1987.

Tantawi, H.H., M.I. Al-Moslih, N.Y. Al-Janabi *et al.* Crimean-Congo haemorrhagic fever virus in Iraq: isolation, identification and electron microscopy. *Acta Virol* 24:464-467, 1980.

Yen Y.C., L.X. Kong, L. Lee *et al.* Characteristics of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (Xinjiang strain) in China. *Am J Trop Med Hyg* 34:1179-1182, 1985.

FIEBRE HEMORRÁGICA DE MACHUPO

CIE-10 A96.1 Fiebre hemorrágica de Machupo

Sinonimia. Fiebre hemorrágica boliviana, tifo negro.

Etiología. Virus Machupo de genoma ARN, género *Arenavirus*, familia *Arenaviridae*, pertenece al complejo Tacaribe (véase Fiebre hemorrágica de Junín).

Distribución geográfica. Los focos endémicos conocidos se encuentran en las provincias de Mamoré, Iténez y Yacuma, departamento de Beni, Bolivia.

Presentación. La fiebre hemorrágica de Machupo (FHM) se reconoció clínicamente en 1959. En las provincias de Mamoré e Iténez, Bolivia, se produjeron brotes anuales hasta 1964. Se estima que en ese período se enfermaron 1.100 personas de una población de 4.000 a 5.000, de las cuales murieron 260 (24%). Hasta 1962 la enfermedad se presentó en focos pequeños en el medio rural, pero durante ese año hubo un brote en el poblado El Mojón, en la isla de Orobayaya, y sus 600 habitantes huyeron aterrorizados. La peor epidemia, con 650 casos y 122 defunciones, se presentó entre 1963 y 1964 en San Joaquín, capital de la provincia de Mamoré, con una población cercana a los 2.500 habitantes (Comisión de Investigación de la Fiebre Hemorrágica en Bolivia, 1965). Aunque durante esas epidemias no se obser-

varon casos de transmisión interhumana, en 1963 se presentaron dos casos en un hospital de Panamá, donde habían sido trasladados dos investigadores estadounidenses que se enfermaron en Bolivia. Después de un extenso brote en 1962-1963, la enfermedad desapareció hasta 1968, cuando se notificaron seis casos, todos mortales, originados en la región norte, cerca de Magdalena, en la provincia de Iténez, y en 1969 se comunicaron nueve casos más en la misma zona. En 1971 se presentó un brote de gran interés epidemiológico en un hospital de Cochabamba, que se encuentra fuera del área endémica de la enfermedad. Ese brote nosocomial, que recuerda la fiebre de Lassa, comprendió seis casos, cinco de ellos mortales. El caso índice fue el de una estudiante de enfermería que había visitado la población de Fortaleza, Beni, donde la infección no se había presentado. La estudiante se enfermó y fue hospitalizada en Cochabamba; entre sus contactos en el hospital se presentaron cuatro casos secundarios y un caso terciario en un patólogo, que sufrió una herida en un dedo al efectuar la autopsia a una de las víctimas de la enfermedad.

En la segunda mitad de 1971 se notificaron otros cuatro casos en la provincia de Yacuma, también situada en el extremo norte de Bolivia. Entre diciembre de 1974 y enero de 1975 se presentaron cuatro casos con dos defunciones, en la localidad de El Recuerdo, provincia de Mamoré.

En julio de 1994, se presentó un brote en Magdalena, en la parte norcentral de la provincia de Iténez. Se confirmó el diagnóstico de FHM en siete miembros de una familia, seis de los cuales murieron. El paciente con el caso índice sobrevivió. En septiembre de 1994 se identificaron dos casos adicionales. Un hombre que vivía en Magdalena y no tenía vínculos conocidos con las personas infectadas, falleció por FHM, y un agricultor de Poponas (departamento de Beni) desarrolló una enfermedad febril hemorrágica, confirmada como FHM, pero se recuperó (CDC, 1994).

Los brotes epidémicos están relacionados con una gran abundancia de *Calomys* y con la tasa de infección de estos cricétidos, que puede llegar hasta 35%. En cambio, cuando no se presentan casos humanos la densidad del roedor y su tasa de infección son bajas (Johnson *et al.*, 1978).

El virus sigue activo en el reservorio *Calomys callosus*. En mayo de 1977, un estudio continuo registró una elevada proporción de roedores con esplenomegalia en la provincia de Iténez, cerca de la frontera con Brasil, y en la provincia del Cercado de Beni (OPS, 1982).

La mayor parte de los casos se presenta durante la estación seca, de abril a septiembre.

La enfermedad en el hombre. El período de incubación de la FHM dura unas dos semanas y la enfermedad se instala en forma insidiosa. La sintomatología es similar a la de la fiebre hemorrágica de Junín. Todos los enfermos tienen una piroxia sostenida de 38 a 41 °C, que se extiende por lo menos durante cinco días. De modo casi invariable los pacientes sufren mialgias, conjuntivitis y cefalalgia, y también son comunes la hipersensibilidad cutánea y los síntomas gastrointestinales. Una proporción variable de pacientes (30% o más) experimenta hemorragias entre el cuarto y el sexto día de la enfermedad. Si bien son frecuentes las petequias de la mucosa bucal y las hemorragias de las encías, nariz, estómago e intestino y, a veces, del útero, en general no se produce una pérdida importante de sangre. Cerca de 50% de los pacientes experimentan hipotensión entre el sexto y el décimo día del comienzo de la enfermedad. Aunque en algunos enfermos la hipotensión es pasajera,

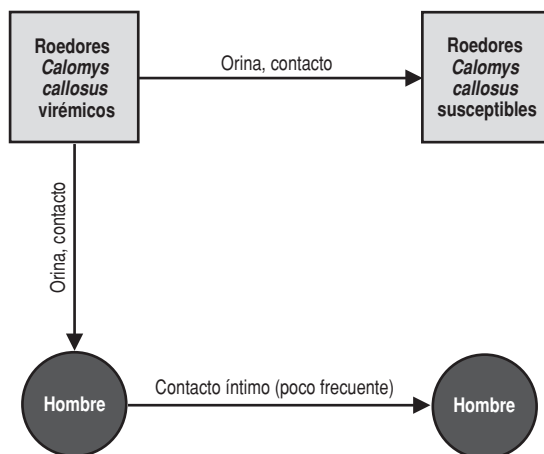
en otros conduce a un shock clínico y a la muerte. Una alta proporción de casos (30 a 50%) muestra síntomas de complicación del sistema nervioso central, con temblores de la lengua y las extremidades y, a veces, convulsiones y coma. La leucopenia es un signo usual y es especialmente marcada entre el quinto y el noveno día de la enfermedad; asimismo, son comunes la hemoconcentración y la proteinuria. La convalecencia es larga y con frecuencia se presenta una alopecia transitoria y acanaladuras transversales de las uñas. Algunos hallazgos patológicos que se registran son adenopatía generalizada y hemorragias focales en las mucosas gástricas e intestinales, pulmones y cerebro.

La enfermedad en los animales. El virus fue aislado solamente del roedor cricétido *Calomys callosus*. La infección en esta especie no produce una enfermedad aguda. Los recién nacidos infectados en forma experimental sufren de anemia hemolítica crónica con esplenomegalia y retardo de crecimiento. Las hembras con infección crónica abortan. En estudios de campo se encontró una correlación positiva entre la esplenomegalia y la tasa de aislamiento del virus (Johnson, 1981).

Fuente de infección y modo de transmisión (figura 26). Los focos de la enfermedad se encuentran en la extensa planicie de los Llanos de Mojos, en donde predominan pastizales abiertos y sabanas en los sitios más altos, alternados con "islas" de vegetación selvática semicaduca. Las poblaciones agrícolas se encuentran, en general, en la periferia de las islas selváticas. En las localidades donde hubo epidemias, se halló constantemente la rata espinosa *Proechimys guyannensis* y el roedor cricétido *Calomys callosus*. El virus Machupo se aisló de 24% de los 122 ejemplares de *C. callosus* examinados, pero no de *Proechimys* u otros roedores. Debido a ese hecho y a los ensayos experimentales realizados con *C. callosus*, no hay duda de que este roedor es el reservorio de mantenimiento del virus en la naturaleza. La infección crónica de dicho huésped y la eliminación del virus por excreciones y secreciones aseguran la persistencia del agente en las poblaciones del cricétido. El hábitat preferido de *Calomys* son las sabanas y barbechos, pero también penetra en las casas atraído por los alimentos y prolifera en abundancia, como se observó durante la epidemia de San Joaquín. Esa gran proliferación de *Calomys* en el poblado ocurrió como resultado de la disminución del número de gatos registrada desde 1959, como consecuencia de la mortandad que experimentaron esos animales después de la aplicación de DDT durante las campañas antimaláricas. Por tanto, la falta del enemigo natural y la abundancia de alimentos en los hogares de los pobladores aparentemente facilitaron la migración de *Calomys* desde su hábitat natural.

Las observaciones realizadas durante la epidemia de San Joaquín indicaron que la transmisión del virus se producía en las casas o cerca de ellas. El éxito del control de esa epidemia, mediante una campaña de exterminio de *Calomys*, confirma el papel preponderante que desempeña este roedor en la epidemiología de la enfermedad. Durante la campaña contra los roedores, se aisló el virus Machupo de 13 de 17 *Calomys* capturados y se comprobó la presencia del agente en la orina de 5 de 9 especímenes examinados.

En la búsqueda de un vector, se intentó aislar el virus de artrópodos y con ese fin se procesaron más de 25.000 ejemplares, especialmente ectoparásitos de roedores. Sin embargo, los resultados fueron negativos y se reforzó la idea de que la fuente de infección del virus se encuentra en la orina de los roedores infectados (Johnson, 1975).

Figura 26. Fiebre hemorrágica de Machupo. Ciclo de transmisión.

El criadero de *C. callosus* establecido en Panamá en la Unidad de Investigaciones de Mesoamérica (MARU: Middle America Research Unit) de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos de América, contribuyó en gran medida al mejor conocimiento de la historia natural de la FHM. El roedor puede infectarse de modo experimental por las mucosas bucales y nasales, y por cohabitación en la misma jaula. Cuando se inocula el virus en ejemplares de 9 días o más de vida, cerca de la mitad de los animales infectados adquieren inmunotolerancia y la otra mitad resulta inmunocompetente. En el caso de animales inmunotolerantes se comprueba viremia y secreción de virus en la orina durante toda la vida del roedor, pero no se encuentran anticuerpos neutralizantes. En cambio, los animales inmunocompetentes desarrollan anticuerpos neutralizantes y no hay viremia, pero durante un tiempo más o menos prolongado se puede aislar el virus de la orina y de las vísceras. En los animales inmunocompetentes el bazo es de tamaño y peso normales; en contraste, en los infectados en forma persistente ese órgano aumenta de 3 a 6 veces. Los animales que nacen de madres inmunotolerantes se infectan y tienen viremia de por vida, mientras que los que nacen de madres inmunocompetentes adquieren una protección pasiva durante unos dos meses mediante los anticuerpos neutralizantes de la madre y luego se vuelven susceptibles. La infección es clínicamente inaparente cuando se inoculan ejemplares adultos de *Calomys*. En este sentido, su comportamiento es diferente al del ratón doméstico frente al virus de la coriomeningitis linfocítica. En los animales con viremia crónica se observa anemia persistente.

El hombre se infecta en el campo o en su casa por contacto con el reservorio cricético o con alimentos o agua contaminados con sus excretas y secreciones. Por otra parte, en el episodio de Cochabamba se advirtió que el contacto íntimo con las secreciones de un enfermo facilitarían la transmisión interhumana y la aparición de casos secundarios: en algunos pacientes se pudo aislar el virus Machupo, o una ligera variante antigénica del mismo, del frotis laríngeo (pero no de la orina).

Diagnóstico. El virus Machupo se puede aislar de la sangre de los pacientes febriles y del bazo de los que mueren como consecuencia de la enfermedad. Los materiales se inoculan por vía intracerebral en hámsters y ratones lactantes.

El diagnóstico serológico se puede efectuar mediante la prueba de fijación del complemento —grupospecífica para los virus Tacaribe—, la prueba de neutralización de placas en células VERO —tipoespecífica para Machupo—, la prueba de inmunofluorescencia indirecta —grupospecífica— y el ensayo de inmunosorción enzimática (ELISA). Esas pruebas deben realizarse con pares de muestras obtenidas en el período agudo de la enfermedad y durante la convalecencia. La reacción en cadena de la polimerasa también sirve para el diagnóstico de la enfermedad (Chin, 2000).

Control. En el ensayo de control realizado en San Joaquín se comprobó que, por lo menos en las pequeñas ciudades donde *Calomys* adquiere hábitos domésticos o peridomésticos, se pueden obtener excelentes resultados con medidas dirigidas contra los roedores. Durante un período de 60 días se destruyeron en San Joaquín aproximadamente 3.000 *C. callosus* por medio de trampas y cebos roenticidas. El ensayo dio como resultado una reducción notable de la incidencia de casos humanos. Como esas medidas son de difícil aplicación en condiciones ecológicas diferentes, se está trabajando en el perfeccionamiento de una vacuna para proteger a la población expuesta en las áreas endémicas.

Bibliografía

Andrewes, C.H., H.G. Pereira. *Viruses of vertebrates*. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1972.

Bond, J.O. *La fiebre hemorrágica en América Latina*. Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud; 1977. (OPS/CAIM 16/3).

Casals, J. Arenaviruses. En: Evans, A.S., ed. *Viral infections of humans: epidemiology and control*. New York: Plenum; 1976.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). International notes Bolivian hemorrhagic fever²—El Beni Department, Bolivia, 1994. *MMWR Morb Mort Wkly Rep* 43(50):943-946, 1994.

Chin, J., ed. *El control de las enfermedades transmisibles*. Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud; 2001. (Publicación Científica 581)].

Comisión de Investigación de la Fiebre Hemorrágica en Bolivia. Fiebre hemorrágica en Bolivia. *Bol Oficina Sanit Panam* 58:93-105, 1965.

Johnson, K.M. Arenaviruses: diagnosis of infection in wild rodents. En: Kurstak, E., C. Kurstak, eds. *Comparative diagnosis of viral diseases*. New York: Academic Press; 1981.

Johnson, K.M., R.B. Mackenzie, P.A. Webb, M.L. Kuns. Chronic infection of rodents by Machupo virus. *Science* 150:1618-1619, 1965.

Johnson, K.M., S.B. Halstead, S.N. Cohen. Hemorrhagic fevers of Southeast Asia and South America: a comparative appraisal. *Progr Med Virol* 9:105-158, 1967.

Johnson, K.M., P.A. Webb, G. Justines. Biology of Tacaribe-complex viruses. En: Lehman-Grube, F., ed. *Lymphocytic choriomeningitis virus and other arenaviruses; symposium held at the Heinrich-Pette-Institut für experimentelle Virologie und Immunologie, Universität Hamburg, October 16-18, 1972*. Berlin, New York: Springer-Verlag; 1973.

Johnson, K.M., P.A. Webb. Rodent transmitted hemorrhagic fevers. En: Hubbert, W.T., W.F. McCulloch, P.R. Schnurrenberger, eds. *Diseases transmitted from animals to man*. 6th ed. Springfield: Thomas; 1975.

Johnson, K.M., P.A. Webb, G. Justines, F.A. Murphy. Ecology of hemorrhagic fever viruses: arenavirus biology and the Marburg-Ebola riddle. En: *Proceedings, 3rd Munich Symposium on Microbiology, June 7-8, 1978*.

Mackenzie, R.B., H.K. Beye, L. Valverde, H. Garron. Epidemic hemorrhagic fever in Bolivia. I. A preliminary report of the epidemiologic and clinical findings in a new epidemic area in South America. *Am J Trop Med Hyg* 13:620-625, 1964.

Organización Panamericana de la Salud (OPS). Fiebre hemorrágica: Bolivia. *Inf Epidemiol Sem* 47:264, 1975.

Organización Panamericana de la Salud (OPS). Fiebre hemorrágica boliviana. *Bol Epidemiol* 3(5):15-16, 1982.

Peters, C.J., P.A. Webb, K.M. Johnson. Measurement of antibodies to Machupo virus by the indirect fluorescent technique. *Proc Soc Exp Biol Med* 142:526-531, 1973.

Peters, C.J., R.W. Kuehne, R.R. Mercado, R.H. Le Bow, R.O. Spretzel, P.A. Webb. Hemorrhagic fever in Cochabamba, Bolivia, 1971. *Am J Epidemiol* 99:425-433, 1974.

Symposium on some aspects of hemorrhagic fevers in the Americas. *Am J Trop Med Hyg* 14:789-818, 1965.

FIEBRE HEMORRÁGICA DE OMSK

CIE-10 A98.1 Fiebre hemorrágica de Omsk

Etiología. Virus de genoma ARN perteneciente al género *Flavivirus* (antes grupo B de los arbovirus) de la familia Flaviviridae (anteriormente Togaviridae).¹ Antigénicamente, pertenece al complejo de los virus de la encefalitis primaveroestival rusa transmitida por garrapatas. Se han descrito dos variedades antigénicas del virus.

Distribución geográfica. El virus solo se aisló en la región de Siberia occidental de la Federación Rusa.

Presentación. Anteriormente se presentaba entre obreros rurales y niños de las estepas de la región de Omsk, Federación Rusa. Más adelante se observó en las regiones de Kurgán, Novosibirsk y Tyumen. En 1945 se produjo un brote con 200 casos, y en 1946 otro brote con 600 casos. Entre 1988 y 1992, en la región de Novosibirsk se documentaron más casos, la mayoría de los cuales (83,3%) aparecieron en septiembre y octubre (Belov *et al.*, 1995).

La enfermedad en el hombre. El período de incubación se prolonga entre 3 y 7 días. Es una enfermedad febril aguda, de instalación brusca, con o sin manifestaciones hemorrágicas. La fiebre es de 39 a 40 °C y dura entre 5 y 12 días. En una proporción importante de enfermos puede haber una segunda fase febril que es más

¹ Todos los flavivirus que pertenecían antes al grupo B de los arbovirus fueron trasladados de la familia Togaviridae a la familia Flaviviridae.

intensa que la primera. Los síntomas más frecuentes son cefalea, meningismo, vómitos y exantema del paladar. En los casos hemorrágicos predomina la hemorragia nasal, entérica, pulmonar y uterina; se observa congestión de la cara, partes superiores del cuerpo e hiperemia conjuntival. La bronconeumonía es frecuente y la leucopenia, común. En general, el sistema nervioso central no está afectado. Durante la convalecencia es frecuente la alopecia. La letalidad es de 1 a 2%.

La enfermedad en los animales. El virus fue aislado de diferentes especies de roedores y pequeños mamíferos. Las ratas almizcleras *Ondatra zibethicus* son muy susceptibles y muchas mueren como consecuencia de la infección. En esta especie, la inoculación experimental produce a menudo una enfermedad hemorrágica con viremia alta que se puede prolongar por más de tres semanas. En algunas especies de mamíferos pequeños, la infección experimental ocasiona solo una enfermedad leve y transitoria con astenia y letargia, mientras que en otras especies no se expresa de modo sintomático (Seymour y Yuill, 1981).

Fuente de infección y modo de transmisión. El virus circula en las áreas boscosas y esteparias de Siberia occidental, donde existen numerosos lagos. El vector principal es *Dermacentor pictus*, una garrapata que requiere tres huéspedes para su desarrollo: las larvas y ninfas, que se alimentan sobre pequeños mamíferos, y las adultas que lo hacen sobre animales domésticos y silvestres de tamaño grande. La garrapata actúa también como reservorio porque puede transmitir el virus por vía transovárica. El vector parasita cerca de 40 especies de mamíferos.

El virus se ha aislado con frecuencia de la rata almizclera *Ondatra zibethicus*, que se introdujo desde América. Entre las ratas almizcleras se producen epizootias con alta mortalidad. Es probable que tanto la rata almizclera como los pequeños mamíferos *Arvicola terrestris*, *Microtus oeconomus* y *Sorex araneus* sean amplificadores del virus. Por su viremia de alto título, la rata almizclera juega un papel importante en la transmisión del virus a *D. pictus* y al hombre. *A. terrestris* se mantiene en estrecho contacto con la rata almizclera durante el invierno, compartiendo sus refugios. Es probable que la fuente de infección para los roedores sea la orina. El virus fue aislado de la orina de ratas almizcleras y del ratón *A. terrestris* naturalmente infectados, y de *M. oeconomus* y *Citellus erythrogenus* inoculados en forma experimental. También se pudo comprobar la infección por vía oral en algunos de esos animales (Seymour y Yuill, 1981).

El hombre puede infectarse por la picadura de garrapatas y por transmisión directa de la rata almizclera. La mayor parte de los casos se presentan entre cazadores, tramperos y desolladores ocupados en la explotación de la rata almizclera, y también entre agricultores y recolectores de hongos y bayas silvestres. Las infecciones de laboratorio son comunes y es probable que se contraigan por vía aerógena. No se conocen casos de transmisión interhumana. La enfermedad humana se presenta entre abril y octubre, época del año durante la que la garrapata es más abundante y activa, aunque se presentaron casos humanos en invierno, cuando las garrapatas están inactivas.

Diagnóstico. Se puede aislar el virus de la sangre de los pacientes febriles. Para el diagnóstico serológico se pueden usar las pruebas de neutralización, fijación del complemento e inhibición de la hemaglutinación, y el ensayo de inmunosorción enzimática (ELISA).

Control. Se elaboró una vacuna inactivada con cerebro de ratón que ofrecía protección, pero se dejó de emplear por las reacciones adversas que producía.

Bibliografía

Andrewes, C.H., H.G. Pereira. *Viruses of vertebrates*. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1972.

Belov, G.F., E.V. Tofaniuk, G.P. Kurzhukov, V.G. Kuznetsova. [The clinico-epidemiological characteristics of Omsk hemorrhagic fever in 1988-1992]. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol* Jul-Aug (4):88-91, 1995.

Benenson, A.S., ed. *El control de las enfermedades transmisibles en el hombre. Decimoquinta edición, 1992. Informe Oficial de la Asociación Estadounidense de Salud Pública*. Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud; 1992. (Publicación Científica 538).

Casals, J., B.E. Henderson, H. Hoogstraal, K.M. Johnson, A. Shelokov. A review of Soviet viral hemorrhagic fevers, 1969. *J Infect Dis* 122:437-453, 1970.

Clarke, D.H., J. Casals. Arboviruses: group B. En: Horsfall, F.L., I. Tamm, eds. *Viral and rickettsial infections of man*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott; 1965.

Downs, W.G. Arboviruses. En: Evans, A.S., ed. *Viral infections of humans: epidemiology and control*. New York: Plenum; 1976.

Karabatsos, N., ed. *International catalogue of arboviruses including certain other viruses of vertebrates*. 3rd ed. San Antonio: American Society for Tropical Medicine and Hygiene; 1985.

Organización Mundial de la Salud (OMS). *Fiebres hemorrágicas víricas. Informe de un Comité de Expertos*. Ginebra: OMS; 1985. (Serie de Informes Técnicos 721).

Prier, J.E. *Basic medical virology*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1966.

Seymour, C., T.M. Yuill. Arboviruses. En: Davis, J.W., L.H. Karstad, D.O. Trainer, eds. *Infectious diseases of wild mammals*. 2nd ed. Ames: Iowa State University Press; 1981.

FIEBRE HEMORRÁGICA VENEZOLANA

CIE-10 A96.8 Otras fiebres hemorrágicas por arenavirus

Etiología. El virus Guanarito es un nuevo miembro del complejo Tacaribe, género *Arenavirus*, familia *Arenaviridae* (para más detalles sobre esta familia véase Fiebre hemorrágica Argentina).

Distribución geográfica y presentación. En setiembre de 1989 se produjo un brote de una enfermedad hemorrágica en la municipalidad de Guanarito, Estado Portuguesa, en el macizo Los Llanos, Venezuela. Se pensó que se trataba de dengue, hasta que se aisló el virus Guanarito, con las características de un arenavirus.

En el período de mayo de 1990 a marzo de 1991 se acumularon 104 casos sospechosos de los cuales murieron 26. Todos los pacientes eran habitantes rurales de la municipalidad de Guanarito y partes adyacentes del Estado Barinas. En 1992 se examinaron los sueros de 195 personas del área endémica y se encontró que 2,6%

tenían anticuerpos para el virus Guanarito. Estos resultados preliminares indican que la prevalencia de la infección es relativamente baja, pero que la proporción de personas que se enferman gravemente es relativamente alta (Tesh *et al.*, 1993). La información epidemiológica indica que la FHV se comporta cíclicamente, con elevada incidencia de epidemias cada cuatro a cinco años (Salas *et al.*, 1998). El período de incidencia máxima es de noviembre a enero, que son meses de intensa actividad agrícola en la región endémica (de Manzione *et al.*, 1998). En los períodos interepidémicos se notifican pocos casos (Salas *et al.*, 1998).

Al aislarse el virus Guanarito con caracteres de un arnavirus, se creyó que el reservorio podría ser un roedor como en el caso de los otros arnavirus. Se realizó una pequeña exploración epidemiológica con la captura de 11 roedores silvestres: se aisló el virus Guanarito de la rata algodonera *Sigmodon hispidus* y se encontraron anticuerpos para este agente en la rata arrocera *Oryzomys* spp. (Salas *et al.*, 1991). Tesh *et al.* realizaron una investigación más amplia en 1992 (véase Fuente de infección y modo de transmisión).

La enfermedad en el hombre. El estudio clínico, virológico o serológico se hizo en 15 pacientes de 6 a 54 años de edad, todos procedentes de Guanarito (Salas *et al.*, 1991). Los síntomas más salientes fueron fiebre, postración, cefalea, artralgia, tos, faringitis, náusea, vómitos, diarrea, epistaxis, encías sangrantes, menorragia y melena. Otros signos fueron conjuntivitis, adenopatía cervical, edema facial, crepitaciones pulmonares y petequias. En la mayoría de los pacientes se encontró trombocitopenia y leucopenia. De los 15 pacientes, 9 fallecieron. En la autopsia se encontraron lesiones similares a otras fiebres hemorrágicas por arnavirus que se presentan en América del Sur: edema pulmonar con hemorragias intraparenquimatosas y subpleurales, congestión hepática con hemorragias focales, cardiomegalia, esplenomegalia, y presencia de sangre en el aparato gastrointestinal, la vejiga y el útero.

Se aisló el virus Guanarito del suero y el bazo de todos los pacientes muertos y de dos de los sobrevivientes.

Una investigación que se hizo por la prueba de inmunofluorescencia indirecta en los 57 contactos familiares de los enfermos, permitió comprobar anticuerpos para el virus Guanarito en 10,5% de ellos. Algunos tenían una historia de una enfermedad febril ligera lo que podría indicar la existencia de formas menos severas de la infección.

Fuente de infección y modo de transmisión. En 1992 se ampliaron las investigaciones de campo con el objeto de poder determinar el reservorio de la infección (Tesh *et al.*, 1993). Se capturó con trampas a 234 roedores de 9 especies diferentes en cuatro zonas distintas del municipio de Guanarito donde habían ocurrido casos humanos. El virus fue aislado del bazo de 31 roedores de 2 especies, a saber: 19 de 40 *Sigmodon alstoni* y 12 de 106 *Zygodontomys brevicauda*. Nueve de los 12 *Z. brevicauda* de los que se aisló el virus, tenían al mismo tiempo anticuerpos séricos para el mismo agente. En cambio, ninguno de los 19 *S. alstoni*, de cuyos bazos se aisló el virus fue serológicamente reaccionante. Estos resultados sugieren que *S. alstoni* es un huésped que desarrolla una infección persistente sin inmunidad, mientras que *Z. brevicauda* responde a la infección formando anticuerpos. Los investigadores (Tesh *et al.*, 1993) concluyen que *S. alstoni* es probablemente el reservorio principal del virus Guanarito. Otra investigación ha señalado a *Z. brevicauda* como el reservorio natural del virus; la viremia en esta especie puede ser crónica, con per-

sistente eliminación de virus infecciosos en las secreciones orofaríngeas y en la orina (Fulhorst *et al.*, 1999).

Como con otros arnavirus, el hombre probablemente se infecta por contacto con los roedores infectados y sus excretas.

Diagnóstico. El virus y su antisuero tienen reacciones cruzadas con otros miembros del complejo en las pruebas de fijación del complemento y de inmunofluorescencia indirecta, pero la prueba de seroneutralización es específica y permite diferenciar la fiebre de Guanarito de las demás fiebres hemorrágicas por arnavirus. El diagnóstico de certeza se realiza por medio del aislamiento y la identificación del virus. Este se desarrolla bien en células VERO o células de mosquito (C6/36). El virus es letal para los ratones lactantes, pero no para los adultos.

Control. Como en todas las enfermedades hemorrágicas por arnavirus, el diagnóstico virológico debe hacerse en laboratorios de alta seguridad.

Bibliografía

De Manzione, N., R.A. Salas, H. Paredes, O. Godoy, L. Rojas, F. Araoz *et al.* Venezuelan hemorrhagic fever: Clinical and epidemiological studies of 165 cases. *Clin Infect Dis* 26(2):308-313, 1998.

Fulhorst, C.F., T.G. Ksiazek, C.J. Peters, R.B. Tesh. Experimental infection of the cane mouse *Zygodontomys brevicauda* (family Muridae) with Guanarito virus (Arenaviridae), the etiologic agent of Venezuelan hemorrhagic fever. *J Infect Dis* 180(4):966-999, 1999.

Salas, R.A., N. de Manzione, R.B. Tesh *et al.* Venezuelan haemorrhagic fever. *Lancet* 338:1033-1036, 1991.

Salas, R.A., N. de Manzione, R.B. Tesh. [Venezuelan hemorrhagic fever: Eight years of observation.] *Acta Cient Venez* 49 Suppl 1:46-51, 1998.

Tesh, R.B., M.L. Wilson, R. Salas *et al.* 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* 49:227-235, 1993.

Tesh, R.B., P.B. Jahrling, R. Salas, R.E. Shope. Description of Guanarito virus (Arenaviridae: Arenavirus), the etiologic agent of Venezuelan hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg* 50:452-459, 1994.

FIEBRE DE ILHEUS

CIE-10 A93.8 Otras fiebres virales especificadas transmitidas por artrópodos

Etiología. Virus de genoma ARN, perteneciente al género *Flavivirus* (antes grupo B de los arbovirus) de la familia Flaviviridae (anteriormente Togaviridae).¹

¹ Todos los flavivirus que pertenecían antes al grupo B de los arbovirus fueron trasladados de la familia Togaviridae a la familia Flaviviridae.

Distribución geográfica. El virus se ha aislado en Argentina, Brasil, Colombia, Guatemala, Honduras, Panamá, y Trinidad y Tabago.

Presentación. Se aisló el virus de 5 casos con fiebre ligera, de 1 caso de encefalitis y de 2 personas asintomáticas. La tasa de reactivos seropositivos puede ser alta en las áreas endémicas. Una encuesta serológica realizada en una colonia penal de la región selvática de Araracuara, en el sudeste de Colombia, reveló que 76 (21%) de 368 sueros resultaron positivos a las pruebas de neutralización y de inhibición de la hemaglutinación (Prías-Landínez *et al.*, 1968). En estudios realizados en el Brasil, Panamá y Trinidad y Tabago, también se comprobó que las infecciones clínicamente inaparentes son frecuentes.

La enfermedad en el hombre. Es probable que la infección del hombre con el virus Ilheus transcurra en forma clínicamente inaparente en la mayoría de los casos o produzca una enfermedad febril indiferenciada y leve. En Trinidad y Tabago hubo un caso natural de encefalitis. De 9 pacientes con neoplasmas inoperables a los que se inculó con el virus para inducir una oncólisis, 3 pacientes presentaron síntomas de encefalitis de curso benigno.

La enfermedad en los animales. El virus se ha aislado de diferentes especies de aves y monos centinelas (*Cebus spp.*). La enfermedad suele transcurrir en forma asintomática, si bien hay viremia.

Fuente de infección y modo de transmisión. Se han obtenido numerosos aislamientos de mosquitos de los géneros *Psorophora*, los más numerosos, y de *Aedes*, que parecen ser los principales vectores del virus. El agente ha sido aislado también de otros géneros de mosquitos. Se pudo demostrar en forma experimental que los mosquitos *Aedes aegypti*, *Ae. serratus* y *P. ferox* pueden transmitir el virus a ratones lactantes por picadura. El reservorio más probable lo constituyen las aves. En Panamá y Trinidad y Tabago se ha aislado el virus de varias especies de aves. En los mamíferos se han encontrado anticuerpos, pero no se han logrado aislamientos. Por ahora, las pocas investigaciones realizadas no permiten establecer el reservorio con certeza.

El hombre adquiere la infección de modo accidental por la picadura de mosquitos infectados.

Diagnóstico. El virus puede aislarse del suero de los pacientes, por inoculación en ratones.

Control. Dada la baja incidencia de la enfermedad, no es necesario adoptar por el momento medidas especiales de control.

Bibliografía

Clarke, D.H., J. Casals. Arboviruses: group B. En: Horsfall, F.L., I. Tamm, eds. *Viral and rickettsial infections of man*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott; 1965.

Fernández, A.S., N.E. Mettler. Virus Ilheus, presencia de anticuerpos en bovinos de la provincia de Buenos Aires. *Vet Argentina* 2(13):282-285, 1985.

Karabatsos, N., ed. *International catalogue of arboviruses including certain other viruses of vertebrates*. 3rd ed. San Antonio: American Society for Tropical Medicine and Hygiene; 1985.

Prias-Landinez, E., C. Bernal-Cubides, A. Morales-Alarcón. Isolation of Ilheus virus from man in Colombia. *Am J Trop Med Hyg* 17:112-114, 1968.

Prier, J.E. *Basic medical virology*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1966.

FIEBRE DE LASSA

CIE-10 A96.2 Fiebre de Lassa

Etiología. Virus de genoma ARN monocatenario de doble segmento, perteneciente al género *Arenavirus*, familia *Arenaviridae*. El virión es pleomorfo, de 80 a 150 nm de diámetro, con envoltura lipídica y por lo tanto sensible a los solventes de lípidos y a los detergentes (véase Fiebre hemorrágica argentina para más detalles sobre las características de la familia *Arenaviridae*). El agente está antigénicamente relacionado con el de la coriomeningitis linfocítica. Un virus muy similar se ha aislado de una variedad o subespecie de *Mastomys natalensis* en Mozambique (virus Mozambique) y en Zimbabwe se han encontrado anticuerpos para el virus en el hombre, pero no se sabe si es un agente patógeno. Otro virus, antigénicamente relacionado con el Lassa, ha sido aislado del roedor *Praomys* en la República Centroafricana (Odend'hal, 1983).

Distribución geográfica. La infección es endémica en Guinea, Liberia, Sierra Leona y zonas de Nigeria; también se han observado casos en la República Centroafricana. También se ha hallado prueba serológica de infección en la República Democrática del Congo, Malí y Senegal (Chin, 2000). Además, se ha detectado la enfermedad o se han encontrado anticuerpos específicos en Benin, Burkina Faso, Camerún, Ghana, Côte d' Ivoire y Sudán (OMS, 1985).

Presentación en el hombre. La fiebre de Lassa (FL) se reconoció por primera vez en 1969, en una enfermera misionera de Lassa, Nigeria. Otras dos enfermeras contrajeron la enfermedad cuando atendieron al caso índice en un hospital de Jos, Nigeria. Dos de las tres enfermeras fallecieron y la tercera padeció una enfermedad grave y prolongada. Entre 1969 y 1975 se presentaron seis brotes más en tres países de África occidental: Nigeria (1970, 1974 y 1975), Liberia (1972) y Sierra Leona (1970-1972 y 1973-1975). Se piensa que la prevalencia baja de anticuerpos y sus títulos bajos en la población humana y entre los roedores, podría deberse a una infección previa con otro arenavirus (Saluzzo *et al.*, 1988). Con excepción del brote de Sierra Leona en 1970-1972, todos los brotes mencionados antes fueron nosocomiales, pues se propagaron dentro de los hospitales luego de internado el caso índice. Se han presentado casos secundarios y terciarios entre los pacientes internados, el personal de los hospitales y algunos familiares. En contraste con los brotes nosocomiales, la mayoría de los casos humanos en Sierra Leona se originaron dentro de las comunidades rurales afectadas; se considera que eso es lo que ocurre en toda África occidental (véase más adelante). La tasa de letalidad en pacientes hos-

pitalizados fue de 20 a 66% en los diferentes brotes, con un promedio de 36% (Casals, 1976; Monath, 1975a). La tasa actual de letalidad de los pacientes hospitalizados es de 15 a 20%, y solo de 1% aproximadamente en las personas infectadas en general (CDC, 2000).

En las zonas rurales se presentan casos durante todo el año. Fuera de los brotes nosocomiales altamente letales, los casos de la enfermedad que se presentan son benignos y también se producen infecciones clínicamente inaparentes. Por ejemplo, los habitantes de las aldeas de los que procedían los casos índices tenían evidencia serológica de infección reciente sin haberse enfermado. El concepto sobre la FL cambió de modo notorio cuando la investigación reveló que de los 63 casos que se presentaron en forma continua en Sierra Leona durante los 2 años anteriores a un nuevo brote nosocomial, menos de 10% fueron adquiridos en el hospital o por contacto con otro caso reconocido y que la letalidad fue inferior a 5% (Fraser *et al.*, 1974). De esta manera, se llegó a concluir que la infección era endémica en la región y que pocos casos fueron de origen nosocomial. Las investigaciones demostraron que la infección era común, pero que también era una causa mayor de defunción por enfermedad infecciosa (Monath, 1987). Se estima que se producen anualmente de 100.000 a 300.000 infecciones en África occidental, con 5.000 defunciones. De acuerdo con los estudios seroepidemiológicos, el virus de la FL parecería tener una distribución multifocal en África occidental. De 458 sueros humanos recogidos en el período 1965–1966 en 48 localidades diferentes del norte de Nigeria, se encontraron anticuerpos neutralizantes en 10 muestras de habitantes de 5 regiones. De otros 281 sueros recogidos durante cinco años entre pastores nómadas de Nigeria, 23 resultaron positivos. En una localidad de Sierra Leona, 11% de los habitantes examinados tenían anticuerpos fijadores del complemento y en otra localidad el valor era de 3,5% (Monath, 1975a).

La infección es endémica y se presentan casos durante todo el año en áreas rurales; en contraste, la distribución de los brotes nosocomiales en Liberia y Nigeria coinciden con la estación seca.

La prevalencia de anticuerpos para el virus Lassa varía de 8 a 52% en las 15 aldeas de Sierra Leona estudiadas (McCormick *et al.*, 1987a y 1987b). En varias regiones de Guinea se determinó la seroprevalencia por medio del ensayo de inmunosorción enzimática (ELISA) y se encontró que la más alta (25–55%) correspondía a los habitantes de la selva tropical secundaria. La prevalencia fue menor (4–7%) entre la gente de las regiones montañosas (Lukashevich *et al.*, 1993). En el Sudán occidental, se encontraron anticuerpos en 12–13% de los sueros humanos analizados con la prueba de inmunofluorescencia indirecta, sin que hubiera indicios de enfermedad humana (OMS, 1985).

Dos casos de FL, uno de ellos mortal, se manifestaron entre el personal de un instituto de investigaciones en los Estados Unidos de América. También aparecieron casos importados en otros países, tales como Israel y el Japón, sin haberse constatado casos secundarios.

Presentación en los animales. Por la relación que existe entre el virus Lassa y los otros arenavirus, desde un principio se pensó en la posibilidad de que el reservorio del agente fuera un roedor. En 1972, durante el brote de FL en Sierra Leona, se capturó a un grupo de 641 vertebrados pequeños, compuesto de 15 especies de

roedores y de 10 especies de otros vertebrados. El virus de la enfermedad solo se pudo aislar de una especie murina polimástica (*Mastomys natalensis*), de los que se encontraron infectados 17% de los 82 especímenes analizados. También se observó una alta prevalencia de *Mastomys* infectados en las casas de pacientes con FL. En un estudio en Sierra Leona, se comprobó que la distribución de la infección en *Mastomys* en las casas de un área endémica es más bien focal. En las casas de familias donde hubo casos de la enfermedad, 39% de estos roedores tenían viremia, y en las casas testigo solo se halló que 3,7% de los animales tenían esa condición. Asimismo, 79% de todos los roedores capturados en las casas de una aldea cercano a una mina de diamantes pertenecía a *M. natalensis* (Keenlyside *et al.*, 1983).

La enfermedad en el hombre. El período de incubación suele durar unos siete días, pero puede prolongarse hasta tres semanas. La infección por el virus Lassa puede ser asintomática, o causar una enfermedad leve o grave y mortal. La enfermedad se manifiesta en forma gradual con fiebre, astenia, dolores musculares y cefalalgia, y afecta a muchos sistemas orgánicos. La afección del tracto intestinal es frecuente y se revela en forma de vómitos, diarrea y dolores abdominales. Son frecuentes el edema facial y del cuello, la conjuntivitis, la faringitis, la tonsilitis, la tos, y los estertores y dolores torácicos. En 80% de los casos la faringitis es ulcerativa. Gran parte de los pacientes presentan albuminuria, nivel bajo de albúmina sérica y aumento del nitrógeno de urea en la sangre. Con frecuencia se observan adenopatías cervicales y tendencia a las hemorragias. Cuando la enfermedad tiene un curso grave, persiste la fiebre alta, aumenta el estado tóxico, el paciente se vuelve apático, tiene vómitos, diarreas, hemorragias capilares, complicaciones del sistema nervioso central, insuficiencia respiratoria, oliguria, shock y, con frecuencia, un colapso circulatorio. Por lo general, la defunción se atribuye a un paro cardíaco. La tasa de letalidad de los pacientes hospitalizados, que suelen padecer una forma grave de la enfermedad, varía entre 30 y 50%. Se ha estimado que se presentan entre 10 y 20 infecciones en la población por cada paciente hospitalizado, de modo que la relación entre el número de infectados y muertos por la FL sería de 1 a 2% (Johnson *et al.*, 1982).

En contraposición con las fiebres hemorrágicas argentina y boliviana, la viremia en los pacientes de FL puede perdurar de 10 a 16 días y la gravedad de la enfermedad se relaciona de modo directo con el nivel de la viremia (Johnson *et al.*, 1982) y de la concentración de enzimas hepáticas circulantes (aspartato de aminotransferasa) (OMS, 1985).

La enfermedad en los niños es a menudo más leve que en los adultos. A raíz de un brote en una aldea de Sierra Leona, se realizó una encuesta serológica en 20 casas de familia y se hallaron anticuerpos para el virus en 20,4% de los niños de 0 a 14 años de edad, sin que se hubieran registrado casos de la enfermedad (Sharp, 1982).

Los pacientes que se curan tienen una convalecencia larga; las secuelas más frecuentes son sordera parcial y alopecia.

Desde 1978 se ha usado con resultados beneficiosos la ribavarina para el tratamiento de los enfermos. El antivírico se da por vía intravenosa los primeros 4 días (60mg/kg/día) y después (30mg/kg/día) por vía oral (OMS, 1985). Los efectos secundarios del medicamento son una ligera anemia reversible. Se recomienda administrar lentamente la infusión intravenosa para evitar otros efectos indeseables (Fisher-Hoch *et al.*, 1992).

La enfermedad en los animales. La infección natural por el virus de Lassa se ha podido comprobar hasta ahora en roedores *Mastomys natalensis* capturados durante la epidemia de Sierra Leona y en el norte de Nigeria durante un período interepidémico. En trabajos experimentales con una variedad de *M. natalensis* de Zimbabue se pudo demostrar que los animales adquieren una infección persistente con viremia y viruria cuando se los inocula durante los primeros cuatro días de vida. La infección persistente es una característica común en roedores infectados por arenavirus (véase Coriomeningitis linfocítica). Las hembras portadoras dan nacimiento a igual número de hijos que las normales y en el curso de dos semanas todos se infectan. Esto contrasta con lo que ocurre con las hembras de *Calomys callosus* portadoras del virus Machupo, entre las que la mortalidad fetal es casi total (Johnson, 1981).

No se han descrito signos de enfermedad en *M. natalensis*. En un estudio comparativo entre *M. natalensis* portadores y no portadores del virus capturados en una casa de una aldea de Sierra Leona, se comprobó que los infectados tenían menor talla y peso y que las lesiones inflamatorias, en forma de hiperplasia folicular del bazo, miocarditis, miositis y otras, eran más frecuentes que en los no infectados (Demartini *et al.*, 1975).

Fuente de infección y modo de transmisión. Los hechos indican que el reservorio del virus es *Mastomys natalensis*, roedor de vida doméstica y peridoméstica ampliamente distribuido en el sur del Sahara. *M. natalensis* es el roedor más frecuente en las casas de ciertas aldeas de África occidental y su tasa de infección es alta donde han ocurrido casos humanos (véase Presentación en los animales). De modo experimental se ha comprobado que el virus se transmite horizontalmente entre esos animales y quizás también verticalmente. La transmisión en las colonias de las casas es continua, ya que los roedores susceptibles se contaminan por la excreta de aquellos en los que persiste la infección. El virus Lassa se transmite de los roedores al hombre por aerosoles o por contacto directo con sus excretas (Chin, 2000).

El virus se transmite de persona a persona, según se ha demostrado en los brotes que se presentaron en hospitales como consecuencia de la internación de pacientes que adquirieron la enfermedad en sus viviendas o en otros lugares de la comunidad donde residían. Pueden aparecer casos secundarios por contacto con sangre infectada, secreciones faríngeas y orina, así como por contacto sexual. También ha habido casos en los que la infección se contrajo a través de lesiones cutáneas. La infección por el virus de la enfermedad representa un gran riesgo para el personal hospitalario y de laboratorio; así, por ejemplo, la FL fue contraída por 14 enfermeras y 1 médico al cuidado de pacientes. Durante la epidemia de 1970 en Jos, Nigeria, una enferma con afección pulmonar fue la fuente de infección para otros 16 casos.

El hecho de que un gran número de casos de FL aparecieran en nosocomios como consecuencia de la hospitalización de enfermos, plantea la posibilidad de que podrían producirse casos secundarios en otras partes del mundo al internar a un paciente que se hubiera infectado en África.

Diagnóstico. La fiebre de Lassa debe incluirse en el diagnóstico diferencial de pacientes febriles que hayan visitado zonas endémicas de FL en África o trabajado en ellas; el diagnóstico temprano es extremadamente importante para prevenir casos secundarios. El diagnóstico específico se obtiene mediante el aislamiento del virus o por pruebas serológicas. El virus se ha aislado de muestras de sangre y de lavados o de

hisopos faríngeos tomados de pacientes dentro de los 14 días de la aparición de la enfermedad. La viruria es menos frecuente, pero se ha observado hasta 32 días después del inicio de la enfermedad. El virus se aísla fácilmente en células VERO, a partir del suero del paciente obtenido entre el tercero y decimocuarto día de la enfermedad. Los anticuerpos no interfieren con el diagnóstico virológico. El virus tiene un efecto citopático que comienza a observarse al cuarto día de la siembra. El diagnóstico puede apresurarse mediante el examen diario del cultivo por inmunofluorescencia directa. La inmunofluorescencia directa con anticuerpos monoclonales se puede usar con provecho para examinar extensiones de tejidos fijados en acetona.

El diagnóstico serológico consiste en comprobar el desarrollo de anticuerpos neutralizantes en muestras de sangre obtenidas al principio de la enfermedad y durante la convalecencia. La técnica de inmunofluorescencia indirecta permite detectar anticuerpos desde el séptimo hasta el décimo día de la aparición de la enfermedad. El diagnóstico también puede realizarse por captura del anticuerpo IgM y detección del antígeno por medio de ELISA, o por reacción en cadena de polimerasa (RCP), así como por seroconversión de IgG por ELISA o prueba de inmunofluorescencia (Chin, 2000). Dado el extremo riesgo que representan los especímenes de laboratorio, es preferible que las pruebas diagnósticas se efectúen solo en instalaciones que cuenten con los niveles más altos de bioseguridad.

Control. Las medidas de control consisten en tratar a los enfermos sospechosos en unidades de barrera, pero no tan rigurosamente aislados como se recomendaba antes (Holmes *et al.*, 1990), y proveer de máscaras, guantes y ropa protectora al personal de servicio y de enfermería que atiende a los pacientes. Se debe ejercer especial cuidado con las excretas y secreciones de los enfermos y evitar el contacto con la sangre y otros líquidos orgánicos. A los contactos más expuestos se les puede suministrar preventivamente ribavarina oral en 4 dosis diarias de 600 mg durante 10 días. Para los niños de 6 a 9 años, se recomiendan 4 dosis diarias de 400 mg por vía oral (Holmes *et al.*, 1990). Esas pautas fueron empleadas con los contactos de un ciudadano de los Estados Unidos que murió de fiebre de Lassa; la persona volvió al país después de participar en el funeral de su madre en Nigeria. El material diagnóstico debe manipularse exclusivamente en un laboratorio provisto de las máximas medidas de seguridad para el personal.

Las medidas de control de roedores tienen por objeto reducir el riesgo de infección de la población de las zonas endémicas. Deben incluir la eliminación de sus vías de acceso y de los sitios donde anidan en las viviendas o lugares de trabajo y sus inmediaciones, además de reducir la exposición a las excretas de roedores y protegerse de ella.

Bibliografía

Buckley, S.M., J. Casals. Lassa fever, a new virus disease of man from West Africa. 3. Isolation and characterization of the virus. *Am J Trop Med Hyg* 19:680-691, 1970.

Carey, D.E., G.E. Kemp, H.A. White *et al.* Lassa fever. Epidemiological aspects of the 1970 epidemic. Jos, Nigeria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 66:402-408, 1972.

Casals, J. Arenaviruses. En: Evans, A.S., ed. *Viral infections of humans: epidemiology and control*. New York: Plenum; 1976.

Casals, J. Arenaviruses. En: Evans, A.S., ed. *Viral infections of humans*. 2nd ed. New York: Plenum; 1982.

Casals, J., S. Buckley. Lassa fever. *Progr Med Virol* 18:111-126, 1974.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Lassa fever [Sitio en Internet]. Disponible en: www.cdc.gov/ncidod/dvrd/spb/mnpages/dispages/lassaf.htm. Acceso el 23 de enero de 2003.

Chin, J., ed. *El control de las enfermedades transmisibles*. Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud; 2001. (Publicación Científica 581).

Demartini, J.C., D.E. Green, T.P. Monath. Lassa fever infection in *Mastomys natalensis* in Sierra Leone. Gross and microscopic findings in infected and uninfected animals. *Bull World Health Organ* 52:651-663, 1975.

Fisher-Hoch, S.P., S. Gborie, L. Parker, J. Huggins. Unexpected adverse reactions during a clinical trial in rural West Africa. *Antiviral Res* 19:139-147, 1992.

Frame, J.D., J.M. Baldwin, Jr., D.J. Gocke, J.M. Troup. Lassa fever, a new virus disease of man from West Africa. I. Clinical description and pathological findings. *Am J Trop Med Hyg* 19:670-676, 1970.

Fraser, D.W., C.C. Campbell, T.P. Monath, P.A. Goff, M.B. Gregg. Lassa fever in the Eastern Province of Sierra Leone, 1970-1972. I. Epidemiological studies. *Am J Trop Med* 23:1131-1139, 1974.

Henderson, B.E., G.W. Gary, Jr., R.E. Kissling, J.D. Frame, D.E. Carey. Lassa fever. Virological and serological studies. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 66:409-416, 1972.

Holmes, G.P., J.B. McCormick, S.C. Trock *et al.* Lassa fever in the United States. Investigation of a case and new guidelines for management. *New Engl J Med* 323:1120-1123, 1990.

Johnson, K.M. Arenaviruses: diagnosis of infection in wild rodents. En: Kurstak, E., C. Kurstak, eds. *Comparative diagnosis of viral diseases*. New York: Academic Press; 1981.

Johnson, K.M., J.B. McCormick, P.A. Webb, J.W. Krebs. The comparative biology of Old World (Lassa) and New World (Junin-Machupo) arenaviruses. En: Pinheiro, F.P., ed. *Simposio Internacional sobre Arbovirus dos Tropicos e Febres Hemorrágicas*. São Paulo: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico; 1982.

Keenlyside, R.A., J.B. McCormick, P.A. Webb, E. Smith, L. Elliot, K.M. Johnson. Case-control study of *Mastomys natalensis* and humans in Lassa virus-infected households in Sierra Leone. *Am J Trop Med Hyg* 32:829-837, 1983.

Lukashavich, L.S., J.C. Clegg, K. Sidibe. Lassa virus activity in Guinea: distribution of human antiviral antibody defined using enzyme-linked immunosorbent assay with recombinant antigen. *J Med Virol* 40:210-217, 1993.

McCormick, J.B., I.J. King, P. Webb *et al.* A case-control study of the clinical diagnosis and course of Lassa fever. *J Infect Dis* 155:445-455, 1987a.

McCormick J.B, P.A. Webb, J.W. Krebs, K.M. Johnson, E.S. Smith. A prospective study of the epidemiology and ecology of Lassa fever. *J Infect Dis* 155:437-444, 1987b.

Monath, T.P. Lassa fever: review of epidemiology and epizootiology. *Bull World Health Organ* 52:577-592, 1975a.

Monath, T.P. Riesgos biológicos asociados a la presencia de roedores *Mastomys*. *Crónica de la OMS* 29:258-259, 1975b.

Monath, T.P. Lassa fever: new issues raised by field studies in West Africa. *J Infect Dis* 155:433-436, 1987.

Monath, T.P., V.F. Newhouse, G.E. Kemp, H.W. Setzer, A. Cacciopuoti. Lassa virus isolation from *Mastomys natalensis* rodents during an epidemic in Sierra Leone. *Science* 185:263-265, 1974.

Odend'hal, S, *The geographical distribution of animal viral diseases*. New York: Academic Press; 1983.

Organización Mundial de la Salud (OMS). *Febres hemorrágicas víricas. Informe de un Comité de Expertos*. OMS: Ginebra; 1985. (Serie de Informes Técnicos 721).

Saluzzo, J.F., F. Adam, J.B. McCormick, J.P. Digoutte. Lassa fever virus in Senegal. *J Infect Dis* 157:605, 1988.

Sharp, P.C. Lassa fever in children. *J Infect* 4:73-77, 1982.

Troup, J.M., H.A. White, A.L. Fom, D.E. Carey. An outbreak of Lassa fever on the Jos Plateau, Nigeria, in January-February 1970. A preliminary report. *Am J Trop Med Hyg* 19:695-696, 1970.

White, H.A. Lassa fever. A study of 23 hospital cases. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 66:390-401, 1972.

FIEBRE DE MAYARO

CIE-10 A92.8 Otras fiebres virales especificadas transmitidas por mosquitos

Sinonimia. Fiebre de Uruma.

Etiología. Virus Mayaro (MAY) de genoma ARN, perteneciente al género *Alphavirus* (grupo A de arbovirus), familia *Togaviridae*. Está estrechamente relacionado con el virus de la fiebre de la selva de Semliki (véase Fiebre Chikungunya).

Distribución geográfica. El virus MAY ha sido aislado en Bolivia, Brasil, Colombia, la Guayana Francesa, Panamá, Suriname, y Trinidad y Tabago, y también de un ave migratoria en Luisiana, Estados Unidos de América. Según encuestas seroepidemiológicas, parecería que el virus circula asimismo en Costa Rica, Guyana y Perú.

Presentación. La infección es endémica en varias regiones tropicales de América del Sur. En encuestas realizadas en Bolivia, Brasil, Guyana y Trinidad y Tabago, se comprobó mediante la prueba de neutralización que entre 10 y 50% de la población con residencia estable en las áreas endémicas tiene anticuerpos para el virus MAY.

En 1955, se presentó un brote con 50 casos en el estado de Pará, Brasil. En 1954-1955, en Uruma, Departamento de Santa Cruz, Bolivia, se produjo una epidemia de "fiebre de la selva" entre 400 colonos procedentes de Okinawa, Japón. Cerca de la mitad se enfermó y la causa se atribuyó al virus Uruma (Mayaro) en 10 a 15% de los casos. En 1977-1978 surgió otra epidemia en Belterra, estado de Pará, Brasil. Cerca de 20% de los 4.000 residentes se infectaron y una gran proporción de ellos se enfermaron. La epidemia se inició al principio de la estación de las lluvias y terminó al comienzo de la estación seca (LeDuc *et al.*, 1981).

Un relevamiento realizado en la Guayana Francesa determinó que 6,3% de 1.962 muestras de suero humano dieron positivas para anticuerpos de virus anti-MAY; las tasas de prevalencia fueron mayores en la población que vivía cerca de la selva tropical y a lo largo del río Maroni (Talarmin *et al.*, 1998).

La enfermedad en el hombre. La sintomatología es similar a la de las otras "fiebres selváticas", sin características especiales. Es una enfermedad febril, benigna y de duración corta, con manifestaciones de pirexia, cefalalgia frontal, inyección con-

juntival con fotofobia, mialgias y, en ocasiones, artralgias. La fiebre suele durar tres días, pero en algunos casos se prolonga por algunos días más.

En la epidemia de 1977-1978 en Belterra, Brasil, se estudiaron clínicamente 55 casos comprobados por laboratorio. En casi todos los pacientes se advirtieron artralgias como signo prominente; las muñecas, dedos, tobillos y dedos del pie resultaron las partes afectadas con mayor frecuencia y se manifestó edema de las articulaciones en 20% de los pacientes. Las artralgias se presentaron al inicio de la enfermedad y fueron motivo de incapacidad temporaria. Al quinto día de la enfermedad, se observó una erupción cutánea del tipo macro o micropapular en 2/3 de los pacientes. La leucopenia fue constante (Pinheiro *et al.*, 1981).

No se han registrado defunciones atribuibles a la fiebre de Mayaro.

Fuente de infección y modo de transmisión. La fiebre de Mayaro aparece en áreas selváticas del trópico americano. Como la epidemia de fiebre de Mayaro en Belterra coincidió con un brote de fiebre amarilla, se supuso que el mismo vector podría transmitir ambas infecciones. Se procesaron 9.000 insectos de 26 especies, pero el virus MAY solo pudo aislarse del mosquito *Haemagogus janthinomys*. De 62 colecciones que contenían 736 de esos mosquitos capturados durante el pico de la epidemia, se aislaron 9 cepas del virus MAY y 2 del virus de la fiebre amarilla. Se calculó que la tasa mínima de infección en *H. janthinomys* era 1:82 para el virus MAY y 1:368 para el de fiebre amarilla. No hay dudas de que *H. janthinomys* fue el principal y quizás único vector del virus MAY en la epidemia de Belterra. En otros lugares, se aisló el virus de mosquitos *Culex*, *Mansonia*, *Aedes*, *Psorophora* y *Sabethes*, pero con mayor frecuencia de *Haemagogus* spp. (Hoch *et al.*, 1981).

Durante la misma epidemia de Belterra, se trató de identificar al huésped animal del virus más probable por medio de la prueba de inhibición de la hemaglutinación. Se examinaron 1.200 aves, de las cuales 1,3% resultaron positivas, y 585 mamíferos, de los cuales 5,6% tenían anticuerpos. Los únicos mamíferos reaccionantes fueron un mono aullador y 32 (27%) de 119 marmosetas (*Callithrix argentata*). Tanto el mono como las marmosetas tenían anticuerpos. De una de las marmosetas se pudo aislar el virus y por inoculación experimental en esos animales se comprobó una viremia que, aunque de corta duración, tenía un nivel que quizás era suficiente para infectar a los vectores. Aunque en este episodio epidémico las marmosetas fueron muy probablemente los huéspedes amplificadores del virus, hay evidencias que indican que las aves, los roedores o ambos, son los reservorios donde se mantiene el virus en los ciclos enzoóticos. En otras investigaciones se ha encontrado que 29% de *Columbigallina* spp. de la selva de Belem, Brasil, era positivo y el virus también se aisló de un ave migratoria (*Icterus spurius*) en Luisiana, Estados Unidos. Entre los roedores *Oryzomys*, *Proechimys* y *Nectomys* se ha encontrado una alta tasa de reaccionantes al virus MAY (Hoch *et al.*, 1981).

En conclusión, puede decirse que los estudios de la epidemia en Belterra han ampliado los conocimientos sobre el mecanismo inmediato que causó ese episodio: parecería que los primates fueron el reservorio del virus. Sin embargo, aún falta mucho para elucidar por completo la historia natural del virus MAY.

El hombre es un huésped accidental que se infecta al penetrar en las áreas selváticas. Allí el virus circula entre los vertebrados silvestres por medio de los mosquitos. Además, se informó que un laboratorista contrajo la infección por transmisión aerógena durante la preparación de antígeno viral (Junt *et al.*, 1999).

Diagnóstico. El virus se puede aislar fácilmente de la sangre de pacientes febriles al principio de la enfermedad. El procedimiento más adecuado para el aislamiento es la inoculación intracerebral en ratones recién nacidos.

El diagnóstico serológico se hace por medio de la prueba de inhibición de la hemaglutinación y fijación del complemento: se comprueba el aumento del título de anticuerpos en muestras obtenidas durante el período agudo de la enfermedad y la convalecencia. El virus también puede identificarse por la prueba de neutralización de reducción de placa y reacción en cadena de polimerasa de transcripción inversa, así como por la prueba de anticuerpo por inmunofluorescencia con anticuerpo específico de ratón (Talarmin *et al.*, 1998).

Control. Las medidas de prevención individual son las mismas que para las otras enfermedades transmitidas por mosquitos: ropa protectora, repelentes, mosquiteros y protección de casas y ventanas con tejidos de mallas para evitar la entrada de mosquitos. En la práctica, estas medidas son difíciles de adoptar en las regiones tropicales de las Américas. Por otra parte, como esta enfermedad suele ser benigna, no se justifican medidas especiales de control.

El personal de laboratorio deberá tomar precauciones contra la exposición al virus transmitido por el aire.

Bibliografía

Andrewes, C.H., H.G. Pereira. *Viruses of vertebrates*. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1972.

Casals, J., D.H. Clarke. Arboviruses: group A. En: Horsfall, F.L., I. Tamm, eds. *Viral and rickettsial infections of man*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott; 1965.

Groot, H., A. Morales, H. Vidales. Virus isolations from forest mosquitoes in San Vicente de Chucuri, Colombia. *Am J Trop Med Hyg* 10:397-402, 1961.

Hoch, A.L., N.E. Peterson, J.W. LeDuc, F.P. Pinheiro. An outbreak of Mayaro virus disease in Belterra, Brazil. III. Entomological and ecological studies. *Am J Trop Med Hyg* 30:689-698, 1981.

Junt, T., J.M. Heraud, J. Lelarge, B. Labeau, A. Talarmin. Determination of natural versus laboratory human infection with Mayaro virus by molecular analysis. *Epidemiol Infect* 123(3):511-513, 1999.

Karabatsos, N., ed. *International catalogue of arboviruses including certain other viruses of vertebrates*. 3rd ed. San Antonio: American Society for Tropical Medicine and Hygiene; 1985.

LeDuc, J.W., F.P. Pinheiro, A.P. Travassos da Rosa. An outbreak of Mayaro virus disease in Belterra, Brazil. II. Epidemiology. *Am J Trop Med Hyg* 30:682-688, 1981.

Metselaar, D. Isolation of arboviruses of group A and group C in Surinam. *Trop Geogr Med* 18:137-142, 1966.

Pinheiro, F.P., R.B. Freitas, J.F. Travassos da Rosa, Y.B. Gabbay, W.A. Mello, J.W. LeDuc. An outbreak of Mayaro virus disease in Belterra, Brazil. I. Clinical and virological findings. *Am J Trop Med Hyg* 30:674-681, 1981.

Schaeffer, M., D.C. Gajdusek, A. Brown, H. Eichenwald. Epidemic jungle fevers among Okinawan colonists in the Bolivian rain forest. *Am J Trop Med Hyg* 8:372-396, 1959.

Talarmin, A., L.J. Chandler, M. Kazanji, B. de Thoisy, P. Debon, J. Lelarge *et al.* Mayaro virus fever in French Guiana: Isolation, identification, and seroprevalence. *Am J Trop Med Hyg* 59(3):452-456, 1998.

Tesh, R.B. Arthritides caused by mosquito-borne viruses. *Annu Rev Med* 33:31-40, 1982.

Work, T.H. Semliki Forest-Mayaro virus disease. En: Beeson, P.B., W. McDermott, J.B. Wyngaarden, eds. *Cecil textbook of medicine*. 15th ed. Philadelphia: Saunders; 1979.

FIEBRE DEL NILO OCCIDENTAL

CIE-10 A92.3 Fiebre del oeste del Nilo

Etiología. Virus de genoma ARN, monocatenario, perteneciente al género *Flavivirus* (antes grupo B de los arbovirus) de la familia *Flaviviridae* (anteriormente *Togaviridae*).¹ Forma parte del complejo de los virus de las encefalitis de San Luis, del Valle de Murray, de la encefalitis japonesa y de Rocío. En Madagascar se hizo un estudio antigénico con anticuerpos monoclonales de 53 cepas del virus de la fiebre del Nilo occidental, que demostró que en el país existen 5 grupos antigénicos: cuatro grupos muy relacionados con la cepa Eg 101 de Egipto y diferente de las cepas tipo de Sudáfrica y de la India, y un grupo que está estrechamente relacionado con la cepa de la India. La variación antigénica se observa en cada ciclo de transmisión. Ese fenómeno se atribuye a que Madagascar es un país de intercambio del virus entre las aves migratorias (Morvan *et al.*, 1990).

Los brotes recientes de la fiebre del Nilo occidental (NO) se han acompañado de la aparente evolución de una nueva variante vírica, que puede dividirse en dos linajes. Solo los miembros del linaje 1 del virus NO se han asociado con encefalitis humana clínica. El linaje 2 del virus NO se mantiene en focos enzoóticos en África y no ha sido asociado con encefalitis humana clínica. Entre los virus NO del linaje 1, los que han causado los brotes recientes humanos y equinos en toda Europa y Asia se han relacionado estrechamente con un virus NO que fue aislado por primera vez en Rumania en 1996 (ROM96) y posteriormente en Kenya en 1998. El virus NO causante del brote en los Estados Unidos se puede diferenciar genéticamente de los virus similares al ROM96. El virus más relacionado con el virus NY99 estuvo circulando en Israel de 1997 a 2000 (Isr98). El genotipo del virus NY99 en los Estados Unidos ha permanecido estable con pocos cambios genómicos (Petersen y Roehrig, 2001).

Distribución geográfica. El virus fue aislado del hombre, de otros mamíferos, aves y artrópodos en África (Egipto, Madagascar, Mozambique, Nigeria, República Democrática del Congo, República Centroafricana, Sudáfrica y Uganda), en Asia (Borneo, India, Israel, Pakistán y la antigua Unión Soviética), y en Europa (Chipre y Francia). Como resultado de pruebas serológicas de neutralización, se sospecha que la infección está presente en prácticamente todo el continente africano y en Albania, Filipinas, Malasia, Tailandia y Turquía.

¹ Todos los flavivirus que pertenecían antes al grupo B de los arbovirus fueron trasladados de la familia *Togaviridae* a la familia *Flaviviridae*.

El brote del virus NO en el continente americano en el verano de 1999 marcó la primera introducción de un flavivirus del Viejo Mundo en el Nuevo Mundo en la historia reciente (Nash *et al.*, 2001). La vigilancia epidemiológica mostró la propagación de la actividad viral en el este y sur de los Estados Unidos; en 2000 se extendió a 12 estados, desde la frontera canadiense hasta Carolina del Norte, una distancia de unos 900 kilómetros (Marfin *et al.*, 2001). La estrecha relación genética entre los virus NO aislados de Nueva York e Israel indica que el virus se importó a América del Norte desde el Medio Oriente. La vía de introducción (ave infectada, mosquito, humano u otro huésped vertebrado) probablemente seguirá desconocido.

Presentación. La fiebre del NO se presenta en forma endémica y epidémica. En las áreas hiperendémicas, la infección aparece a temprana edad y la mayoría de la población adulta está inmunizada. En las regiones donde el virus es menos activo, surgen epidemias ocasionales entre personas de cualquier edad (Tesh, 1982). La enfermedad es endémica en el delta del río Nilo, Egipto, donde afecta sobre todo a la población infantil. En Israel se manifiesta en forma epidémica, y se observa la enfermedad clínica en gran número de personas. En Sudáfrica, la enfermedad es esporádica, con algunos brotes epidémicos pequeños, y emerge regularmente durante el verano. En 1974, en la región de Karoo y en la parte norte de la provincia del Cabo, Sudáfrica, se produjo la epidemia más extensa de la fiebre NO concurrentemente con la enfermedad por virus Sindbis. En la encuesta serológica practicada después de la epidemia se comprobó que 55% de la población del área había sido infectada por el virus NO y 16% por el virus Sindbis (McIntosh *et al.*, 1976). En estudios realizados entre las poblaciones humanas de áreas endémicas, se encontraron tasas altas de reaccionantes a la prueba de seroaglutinación. De 1.168 sueros humanos obtenidos en una región endémica del delta del Nilo, 61% contenía anticuerpos neutralizantes para el virus de la enfermedad (Taylor *et al.*, 1956). En la región de Karachi, Pakistán, a raíz de la presentación de varios casos de encefalitis, se emprendió un estudio seroepidemiológico de 237 personas por medio de las pruebas de inhibición de la hemaglutinación y neutralización, entre julio y octubre de 1983 y de 1985. La tasa de prevalencia fue de 50% a 55% de acuerdo al año y a la prueba serológica usada. En las 156 muestras pareadas tomadas en 1985, 13% mostraron una conversión positiva y 8% se negativizaron. El virus se había aislado de *Culex tritaeniorhynchus*. La conversión de positivo a negativo podría indicar que durante el período del estudio posiblemente hubo infecciones asintomáticas en el área (Sugamata *et al.*, 1988). El virus se aisló de varias especies de aves y de equinos, camellos y un murciélago. Se encontraron tasas altas de reaccionantes a la prueba de neutralización en caballos (183 de los 375 examinados en Egipto), en primates no humanos, en bovinos y en perros.

La enfermedad en el hombre. La infección en el hombre puede transcurrir en forma subclínica o con una sintomatología de distintos grados de gravedad, desde una fiebre pasajera a una encefalitis grave. La enfermedad en los niños suele ser leve y más grave en los ancianos. El período de incubación dura entre 3 y 6 días, y la enfermedad se instala en forma brusca, con fiebre, cefalalgia, linfadenopatía y una erupción cutánea maculopapular, principalmente sobre el tronco. Otros síntomas que se presentan con cierta frecuencia son dolores oculares, musculares y articulares, y también trastornos gastrointestinales. Con menor frecuencia se presentan miocarditis, meningitis y encefalitis. La mortalidad es insignificante. La viremia en el

hombre es de título bajo y dura unos seis días. La enfermedad ocurre durante el verano, cuando abundan los mosquitos.

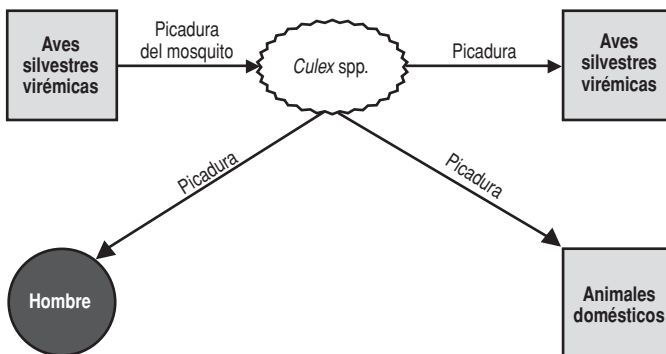
La enfermedad en los animales. Entre los animales domésticos, solo se han observado manifestaciones clínicas en los equinos, pero aún en esta especie la mayor parte de las infecciones son asintomáticas. El cuadro característico es el de una meningoencefalitis. En La Camargue, Francia, la fiebre NO se presentó en 1962–1964 con 10% de morbilidad y 25% de letalidad.

Poco se sabe del curso de la infección en las aves. La tasa de mortalidad fue alta en cuervos (*Corvus corone sardonius*) infectados experimentalmente por picadura de mosquitos. En la naturaleza se pueden encontrar muchas de esas aves con anticuerpos neutralizantes, lo que indica que un gran número de ellas sobrevive a la infección. Es probable que otras aves se enfermen por el virus, tal como se pudo comprobar en Egipto al capturar una paloma doméstica con sintomatología clínica y de la que se aisló el agente etiológico (Taylor *et al.*, 1956).

Fuente de infección y modo de transmisión (figura 27). El virus NO infecta a un gran número de huéspedes vertebrados, entre ellos el hombre, animales domésticos y varias especies de aves. Solo las aves están en condiciones de actuar como reservorio, ya que tienen una viremia de título alto y por un tiempo prolongado; por consiguiente, pueden servir de fuente de infección para el vector artrópodo. Además, en las áreas de distribución del virus hay un gran número de aves que se reproducen con un ritmo adecuado para proveer un número suficiente de crías susceptibles y mantener de esta manera el ciclo de la infección. El virus ha sido aislado de palomas (*Columba livia*), de una especie de cuervo (*Corvus corone sardonius*) en Egipto, de *Sylvietta rufescens* en Sudáfrica y de tórtolas (*Streptopelia turtur*) en Israel. También se logró aislar el virus de aves silvestres en Borneo, Chipre y Nigeria, y en varios países se ha comprobado la presencia de anticuerpos neutralizantes.

Los mosquitos ornitofílicos del género *Culex* actúan como vectores: se infectan cuando la hembra se alimenta con la sangre de un ave virémica y transmiten la infección al picar a un huésped susceptible (ave o mamífero). El virus ha sido ais-

Figura 27. Fiebre del Nilo occidental. Ciclo de transmisión.



lado de varias especies de *Culex*, pero sin duda *Cx. univittatus* es el que desempeña un papel preponderante en la transmisión de la infección y en el mantenimiento de la circulación del virus en la naturaleza en Egipto, Israel y Sudáfrica. En otras áreas aún no se ha definido con precisión el vector principal. En la India y Pakistán parece ser importante el complejo *Cx. vishnu*. En La Camargue, Francia, se atribuye ese papel a *Cx. molestus*. Se lograron menos aislamientos de *Aedes*, *Anopheles*, garrapatas argásidas e ixodidos.

Hasta el momento no se ha dilucidado por completo cómo se mantiene el virus durante el invierno. Una de las hipótesis sostiene que el mecanismo consiste en una transmisión retardada por los mosquitos que se mantienen activos durante los meses fríos. Se han encontrado algunas hembras de *Cx. univittatus* alimentándose durante los días ocasionales de calor en el invierno y se ha aislado el virus de palomas centinela durante la misma estación. Últimamente se ha podido demostrar experimentalmente la transmisión vertical en *Aedes albopictus*, *Ae. aegypti* y *Cx. tritaeniorhynchus* (Baqar *et al.*, 1993), y en argásidos (Abassy *et al.*, 1993). Las garrapatas *Argas arboreus* experimentalmente infectadas han transmitido el virus horizontal y verticalmente (Abassy *et al.*, 1993). Falta comprobar si la transmisión ocurre naturalmente en los mosquitos y las garrapatas.

Una característica sorprendente de la epidemia humana inicial en la ciudad de Nueva York en 1999 fue el alto número de defunciones de aves, en particular los cuervos estadounidenses (*Corvus brachyrhynchus*) y otros cuervos. Un trabajo posterior demostró tasas de letalidad de casi 100% entre los cuervos estadounidenses infectados experimentalmente por la cepa NY99 del virus NO (Eidson *et al.*, 2001). Un estudio realizado en 1955 informó tasas de letalidad altas entre las cornejas egipcias (*Corvus corone*) y los gorriones domésticos (*Passer domesticus*) experimentalmente infectados con la cepa Egipto 101 del virus NO.

En los Estados Unidos, tanto en 1999 como en 2000, las infecciones en los seres humanos llegaron al máximo en agosto y en los caballos en septiembre, lo que sugiere que especies diferentes de mosquitos transmiten el virus a los seres humanos y los caballos, o bien diferencias temporales de exposición a la misma especie. En 2000, se comprobó la infección por el virus NO en 14 especies de mosquitos (mediante cultivo o amplificación de ácidos nucleicos) en 5 estados. *Culex pipiens* y *Cx. restuans*, los vectores ornitofílicos comunes de mantenimiento del virus de la encefalitis de San Luis en el noroeste de los Estados Unidos, fueron con mucho las especies identificadas con mayor frecuencia con virus NO. En Staten Island, parte de la zona de la ciudad de Nueva York, se observaron altas tasas de infección por virus NO y abundancia de los mosquitos de *Cx. salinarius* en 2000, los que coincidió temporalmente con el brote humano. Estas especies se alimentan tanto de las aves como de los mamíferos y pican fácilmente a los seres humanos.

Papel de los animales en la epidemiología. La FNO es una zoonosis que se transmite de las aves al hombre y otros mamíferos por medio de mosquitos del género *Culex*. El hombre, los equinos, ovinos y bovinos constituyen solo huéspedes accidentales del virus, y no intervienen en el ciclo básico del agente. La viremia en equinos, ovinos y bovinos es de título bajo o incluso puede estar ausente en los bovinos, y es incapaz de infectar al vector. En cambio, las aves silvestres tienen una viremia de título alto y pueden servir de reservorio. Experimentalmente se pudo demostrar que varias especies de mosquitos y argásidos podrían ser reservorios además de vectores.

Diagnóstico. La confirmación de laboratorio se obtiene mediante el aislamiento del virus por la inoculación en ratones de sangre de pacientes en el período agudo de la enfermedad o al comprobar la conversión serológica, sobre todo mediante la prueba de neutralización. Una prueba de reacción en cadena de la polimerasa se ha desarrollado para la detección rápida del virus (Porter *et al.*, 1993).

Control. Se encuentra en fase experimental una vacuna mixta para prevenir la infección del virus NO y de otros arbovirus B en el hombre.

Por ahora el control del vector resulta difícil, ya que no se conocen bien las especies de mosquitos que transmiten la infección al hombre en los diferentes países; además, los *Culex* son ornitofílicos, pero no siempre antropofílicos. Es probable que en algunos países haya un vector de enlace entre el ciclo silvestre y la infección en el hombre. Si así ocurriera, el control de la población de ese vector de enlace sería la medida más lógica.

Bibliografía

- Abassy, M.A., M. Osman, A.S. Marzouk. West Nile virus (Flaviviridae: Flavivirus) in experimentally infected *Argas* ticks (Acari: Argasidae). *Am J Trop Med Hyg* 48:726-737, 1993.
- Andrewes, C.H., H.G. Pereira. *Viruses of vertebrates*. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1972.
- Baqar, S., C.G. Hayes, J.R. Murphy, D.M. Watts. Vertical transmission of West Nile virus by *Culex* and *Aedes* species mosquitoes. *Am J Trop Med Hyg* 48:757-762, 1993.
- Clarke, D.H., J. Casals. Arboviruses: group B. En: Horsfall, F.L., I. Tamm, eds. *Viral and rickettsial infections of man*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott; 1965.
- Eidson, M., N. Komar, F. Sorhage, R. Nelson, T. Talbot, F. Mostashari *et al.* Crow deaths: A sentinel surveillance system for West Nile virus in the northeastern United States. *Emerg Inf Dis* 7:748-750, 2001.
- Goldblum, N. Group B arthropod-borne viral disease. En: van der Hoeden, J., ed. *Zoonoses*. Amsterdam: Elsevier; 1964.
- Jouber, L., J. Oudart. La meningoencefalitis equina por el virus del Nilo occidental en la zona mediterránea de Francia. *Bull Soc Sci Vet Med Comp* 76:255, 1974. Resumen *Sel Vet* 16:675, 1975.
- Marfin, A.A., L.R. Petersen, M. Eidson, J. Miller, J. Hadler, C. Farello *et al.* Widespread West Nile virus activity, eastern United States, 2000. *Emerg Infect Dis* 7: 730-735, 2001.
- McIntosh, B.M., J.H. Gear. Mosquito-borne arboviruses, primarily in the Eastern hemisphere. En: Hubbert, W.T., W.F. McCulloch, P.R. Schnurrenberger, eds. *Diseases transmitted from animals to man*. 6th ed. Springfield: Thomas; 1975.
- McIntosh, B.M., P.G. Jupp, I. dos Santos, G.M. Meenehan. Epidemics of West Nile and Sindbis viruses in South Africa with *Culex univittatus* Theobald as vector. *S Afr J Sci* 72:295-300, 1976.
- Morvan, J., D. Fontenille, T.G. Besselear, P. Coulanges. Utilisation des anticorps monoclonaux pour l'analyse antigénique des souches de virus West Nile isolée a Madagascar. Apport pour la compréhension du cycle épidémiologique. *Arch Inst Pasteur Madagascar* 57:167-181, 1990.
- Morvan, J., L.H. Chin, D. Fontenille, I. Rakotoarivony, P. Coulanges. Prevalence des anticorps anti-virus West Nile chez les jeunes de 5 à 20 ans a Madagascar. *Bull Soc Pathol Exot* 84:225-234, 1991.
- Nash, D., F. Motashari, A. Fine, J. Miller, D. O'Leary, K. Murray *et al.* Outbreak of West Nile virus infection, New York City Area, 1999. *N Engl J Med* 344:1807-1814, 2001.

Nir, Y., R. Golwasser, Y. Lasowski, A. Avivi. Isolation of arboviruses from wild birds in Israel. *Am J Epidemiol* 86:372-378, 1967.

Petersen, L.R., J.T. Roehrig. West Nile virus: A reemerging global pathogen. *Emerg Infect Dis* 7: 611-614, 2001.

Porter, K.R., P.L. Summers, D. Dubois *et al.* Detection of West Nile virus by the polymerase chain reaction and analysis of nucleotide sequence variation. *Am J Trop Med Hyg* 48:440-446, 1993.

Sugamata, M., A. Ahmed, T. Miura *et al.* Seroepidemiological study of infection with West Nile virus in Karachi, Pakistan, in 1983 and 1985. *J Med Virol* 26:243-247, 1988.

Taylor, R.M., T.H. Work, H.S. Hurblut, F. Rizk. A study of the ecology of West Nile virus in Egypt. *Am J Trop Med Hyg* 5:579-620, 1956.

Tesh, R.B. West Nile fever. En: Wyngaarden, J.B., L.H. Smith, Jr., eds. *Cecil textbook of medicine*. 16th ed. Vol. 2. Philadelphia: Saunders; 1982.

FIEBRE DE OROPOUCHE

CIE-10 A93.0 Enfermedad por virus de Oropouche

Sinonimia. Enfermedad por virus de Oropouche.

Etiología. Virus Oropouche (ORO) de genoma ARN, género *Bunyavirus*, familia Bunyaviridae. Serológicamente, el virus ORO pertenece al grupo Simbu, uno de los 18 serogrupos del género.

Distribución geográfica y presentación en el hombre. El virus recibe su nombre porque se aisló por primera vez en 1955 de un obrero forestal con fiebre, procedente de la localidad Vega de Oropouche, Trinidad. Se administró la prueba de seroneutralización a 46 obreros forestales de la isla y se comprobó la presencia de anticuerpos en solo 3 de ellos (Anderson *et al.*, 1961).

Entre 1961 y 1978 se presentaron siete epidemias de fiebre de Oropouche en el estado de Pará, Brasil, al sur del río Amazonas, que es la parte más poblada del estado. En la epidemia de la ciudad de Belém en 1961 y en la de Santarém en 1975, se estimó que resultaron afectadas 11.000 y 14.000 personas, respectivamente (Pinheiro *et al.*, 1981). Se cree que durante esas epidemias se infectaron por lo menos 165.000 personas. En 1978 se inició un nuevo brote en la pequeña población de Quatro Bocas, estado de Pará, Brasil, que se extendió luego en dirección norte a otras comunidades rurales hasta alcanzar proporciones epidémicas en Belém, la capital del estado, en 1979-1980 (LeDuc *et al.*, 1981).

En el vecino estado de Amazonas se produjeron las dos primeras epidemias; una en la ciudad de Barcelos, de mayo a julio de 1980, y la otra en Manaus, de octubre de 1980 a febrero de 1981. La prevalencia de anticuerpos inhibidores de la hemaglutinación en 496 personas seleccionadas de modo aleatorio en seis barrios de Manaus fue de 4,2% al principio del brote, y de 16,7% al final de la epidemia. Se calcula que se infectaron 97.000 de los 650.000 habitantes de esa ciudad (Borborema *et al.*,

1982). En diciembre de 1987 se inició otro brote en los estados de Maranhão y Goiás, en la Amazonia brasileña. La incidencia más alta correspondió al grupo de 10 a 19 años de edad. La recurrencia de los síntomas fue de 56% (Vasconcelos *et al.*, 1989).

Las epidemias se han limitado a la Amazonia brasileña, pero la tendencia ha sido que se presenten con mayor frecuencia y afecten a un número cada vez mayor de personas (LeDuc *et al.*, 1981).

Las epidemias se presentan durante la estación de lluvias. Es probable que también se produzcan casos esporádicos sin que se los reconozca, tal como sucedió en Trinidad cuando se realizó el primer aislamiento del virus en el hombre. En las encuestas serológicas realizadas en períodos posepidémicos en zonas de la Amazonia brasileña fuera de las áreas epidémicas, se comprobó la presencia de infecciones subclínicas (Pinheiro *et al.*, 1981).

Además del norte brasileño y de Trinidad, la fiebre de Oropouche se encontró en Panamá y Perú (Chin, 2000). Es posible que el virus exista en Colombia, donde se han encontrado anticuerpos neutralizantes en primates no humanos del Valle de Magdalena (Berge, 1975).

Presentación en los animales. El virus ORO ha sido aislado solamente del perezoso de tres dedos (*Bradypus tridactylus*) en el Brasil (Pinheiro *et al.*, 1981). Se encontraron anticuerpos neutralizantes en 9 de 26 monos aulladores (*Alouatta seniculus insularis*) y en 8 de 26 *Cebus* spp. en Trinidad (Anderson *et al.*, 1961). De un gran número de vertebrados capturados en la Amazonia brasileña, en su mayor parte aves, se encontraron anticuerpos inhibidores de la hemaglutinación en 1% de los roedores, 11,9% de los primates, 4,1% de los perezosos y 2,8% de las aves (Pinheiro *et al.*, 1981).

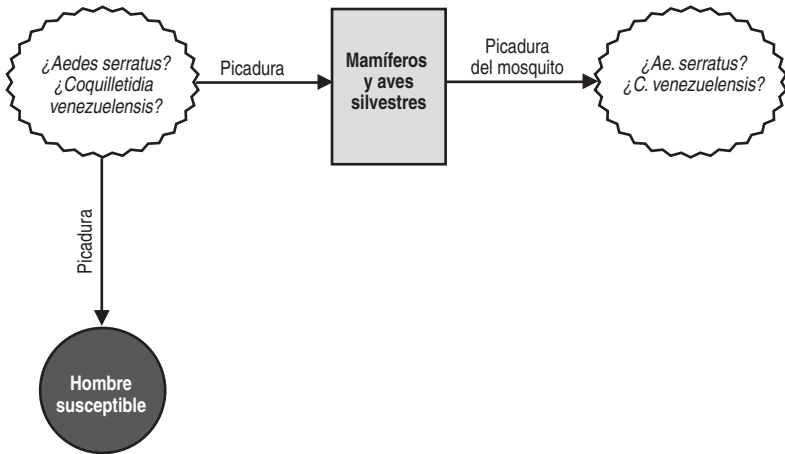
La enfermedad en el hombre. El período de incubación dura entre 4 y 8 días. La enfermedad se instala en forma brusca. La sintomatología principal consiste en una pirexia que puede alcanzar 40 °C, cefalalgia intensa, escalofríos, mialgias, artralgias, astenia y fotofobia. Algunos pacientes manifiestan también náuseas, vómitos, diarrea y congestión conjuntival. En menos de 5% de los casos se observa una erupción exantemática de tipo maculopapular en tronco y brazos y, a veces, en las extremidades inferiores. La fase aguda dura entre 2 y 5 días. Cerca de 60% de los pacientes experimentan una o más crisis de recurrencia después de 1 ó 2 semanas de desaparecer las manifestaciones iniciales. La causa de estas recidivas no está aclarada. En el brote de 1987 no se pudo aislar el virus de la sangre de los pacientes recidivantes (Vasconcelos, 1989). Durante la onda epidémica de 1980 pudieron observarse pacientes con síntomas de meningitis (Pinheiro *et al.*, 1982a). No se comprobaron muertes atribuibles a esta enfermedad.

La enfermedad en los animales. La infección transcurre de modo asintomático en los animales inferiores. En los perezosos y primates inoculados por vía subcutánea con el virus ORO se produce una viremia que dura varios días (Pinheiro *et al.*, 1981).

Fuente de infección y modo de transmisión (figura 28). Aún no se ha dilucidado por completo la historia natural del virus ORO. En las investigaciones realizadas se considera que existen dos ciclos diferentes, uno selvático y otro urbano (Pinheiro *et al.*, 1981). Tampoco se sabe con precisión cuál es el reservorio primario del virus en la naturaleza y cuál es el vector en el ciclo selvático. El virus solo se ha aislado de perezosos (*Bradypus tridactylus*) y se han encontrado anticuerpos en primates, roedores y aves (sobre todo de la familia Formicariidae). En primates,

Figura 28. Fiebre de Oropouche. Posible circulación del virus.

1. Ciclo silvestre



2. Ciclo urbano



Nota: Adaptado de: Pinheiro, F.P., A.G. Rocha, R.B. Freitas, B.A. Ohana, A.P.A. Travassos da Rosa, J.S. Rogerio, A.C. Linhares. Meningite associada as infecções por vírus Oropouche. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 24:246-251, 1982.

los monos de cola larga (*Cebus* spp.), marmosetas (*Saimiri* spp.) y tamarinos (*Saguinus* spp.) infectados en forma experimental se produce una viremia que puede durar hasta una semana. De acuerdo con esos conocimientos, es posible que los perezosos, primates y aves constituyan el reservorio del virus ORO. Tampoco se conoce mucho sobre el vector que actúa en la transmisión del virus en la selva. El virus fue aislado una vez del mosquito silvestre *Coquilletidia venezuelensis* en Trinidad y también una sola vez de *Aedes serratus* en el Brasil, a pesar de que en este país se han hecho investigaciones en más de un millón de insectos hematófagos de la selva, con exclusión de *Culicoides* silvestres hasta ahora. Con respecto al ciclo urbano, los hechos epidemiológicos más destacables son: a) la enfermedad se presenta donde hay una gran densidad del jején hematófago *Culicoides paraensis*; b) ese insecto resultó ser un vector eficiente en ensayos experimentales de transmisión a hámsters; c) el hombre desarrolla una viremia de nivel suficiente como para infectar los culicoides y, a su vez, estos pueden retransmitir el virus a los hámsters

(Pinheiro *et al.*, 1982b). La experimentación de laboratorio con el mosquito *Culex quinquefasciatus*, que también abunda en las áreas urbanas afectadas por las epidemias, demostró que es un vector ineficiente del virus ORO (Hoch *et al.*, 1987).

La incidencia de la enfermedad no es uniforme en las áreas urbanas. En muestras tomadas al fin de la epidemia de Manaus se comprobó una variación de 0 a 40,6% en la tasa de reaccionantes a la prueba de inhibición de la hemaglutinación, según el barrio de la ciudad. Se cree que tal variación en las tasas de infección se debería a las diferentes condiciones ecológicas de cada barrio que favorecen o impiden la procreación del vector (Borborema *et al.*, 1982).

Los investigadores han señalado que la escasa tasa de aislamientos del virus *C. paraensis*, calculada en 1:12.500, es muy baja en comparación con otras infecciones transmitidas por insectos. Sin embargo, el escaso número proporcional de vectores infectados se compensa con su gran abundancia, hecho que explicaría la alta tasa de infección humana durante las epidemias (LeDuc *et al.*, 1981).

El nexo entre el ciclo silvestre y el urbano sería el hombre que penetra en los focos naturales de la infección en la selva, adquiere la infección y, al regresar en estado virémico a la población urbana, infecta al *C. paraensis*. De este modo se iniciaría el ciclo urbano entre el vector y la población humana (Pinheiro *et al.*, 1981). El hombre sería un amplificador del virus en condiciones urbanas, además de ser el único huésped en ese medio.

Diagnóstico. El virus ORO se puede aislar de la sangre de pacientes febriles por inoculación intracerebral en ratones lactantes o hámsters adultos. El diagnóstico serológico consiste en la comprobación de la seroconversión por la prueba de inhibición de la hemaglutinación y el ensayo de inmunosorción enzimática (ELISA). Este último sirve especialmente para detectar anticuerpos IgM que son indicadores de una infección reciente. Un procedimiento de reacción en cadena de la polimerasa por transcripción inversa (RCP-TI)/RCP anidado también sirve para diagnosticar la enfermedad por virus de Oropouche (Moreli *et al.*, 2002).

Control. Las medidas deben apuntar al vector urbano, con el fin de prevenir las epidemias o acortarlas cuando se inician.

Bibliografía

Anderson, C.R., L. Spence, W.G. Downs, T.H.G. Aitken. Oropouche virus: a new human disease agent from Trinidad, West Indies. *Am J Trop Med Hyg* 10:574-578, 1961.

Berge, T.O., ed. *International catalogue of arboviruses including certain other viruses of vertebrates*. 2nd ed. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 1975. (DHEW Publ. CDC 75-8301).

Borborema, C.A., F.P. Pinheiro, B.C. Albuquerque, A.P. Travassos da Rosa, J.F. Travassos da Rosa, H.V. Dourado. Primeiro registro de epidemias causadas pelo virus Oropouche no estado de Amazonas. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 24:132-139, 1982.

Chin, J., ed. *El control de las enfermedades transmisibles*. Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud; 2001. (Publicación Científica 581)].

Hoch, A.L., F.P. Pinheiro, D.R. Roberts, M.L. Gomes. El virus Oropouche, transmisión en el laboratorio por *Culex quinquefasciatus*. *Bol Oficina Sanit Panam* 103:106-111, 1987.

LeDuc, J.W., A.L. Hoch, F.P. Pinheiro, A.P. Travassos da Rosa. Epidemic Oropouche virus disease in northern Brazil. *Bull Pan Am Health Organ* 15:97-103, 1981.

Moreli, M.L., V.H. Aquino, A.C. Cruz, L.T. Figueiredo. Diagnosis of Oropouche virus infection by RT-nested-PCR. *J Med Virol* 66(1):139-142, 2002.

Pinheiro, F.P., A.P. Travassos da Rosa, J.F. Travassos da Rosa *et al.* Oropouche virus. I. A review of clinical, epidemiological and ecological findings. *Am J Trop Med Hyg* 30:149-160, 1981.

Pinheiro, F.P., A.G. Rocha, R.B. Freitas *et al.* Meningite associada as infecções por virus Oropouche. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 24:246-251, 1982a.

Pinheiro, F.P., A.P. Travassos da Rosa, M.L. Gomes, J.W. LeDuc, A.L. Hoch. Transmission of Oropouche virus from man to hamster by the midge *Culicoides paraensis*. *Science* 215:1251-1253, 1982b.

Vasconcelos, P.F., J.F. Travassos da Rosa, S.C. Guerreiro, N. Degallier, E.S Travassos da Rosa, A.P. Travassos da Rosa. Primeiro registro de epidemias causadas pelo virus Oropouche nos estados do Maranhão e Goiás, Brasil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 31:271-278, 1989.

FIEBRE DE ORUNGO

CIE-10 B33.3 Infecciones debidas a retrovirus, no clasificadas en otra parte

Etiología. Virus de genoma ARN de 10 segmentos, perteneciente al género *Orbivirus*, familia Reoviridae.

Los viriones de los reovirus son esféricos, de 60 a 80 nm, y no tienen envoltura.

Distribución geográfica. El virus se aisló en Nigeria, República Centroafricana, Senegal y Uganda. Hay evidencias serológicas de que el virus también está activo en Sierra Leona (Tomori, 1978).

Presentación en el hombre y los animales. En África se registraron aproximadamente 60 casos humanos. En 1972, en el área de Jos en Nigeria, se presentaron tres brotes de la enfermedad (Fabiya *et al.*, 1975).

En una encuesta serológica realizada en diferentes áreas ecológicas de Nigeria, mediante la prueba de neutralización se constató que la infección estaba muy difundida. De 1.197 sueros humanos examinados, 23% resultaron positivos, con la prevalencia más alta en la sabana del norte del país y la más baja en el área de la selva húmeda. La prevalencia de seropositivos aumentaba con la edad (Tomori y Fabiya, 1976). En la misma encuesta se encontraron anticuerpos en 52% de 44 ovinos, 14% de 99 bovinos y 24% de primates de tres especies de *Cercopithecus*.

La enfermedad en el hombre. La enfermedad se caracteriza por una fiebre que dura de 3 a 7 días, cefalalgia, náuseas, vómitos, mialgias y erupción cutánea. Además de la sintomatología citada, en uno de los brotes se observó diarrea. Se ha descrito un caso de parálisis progresiva en una niña, que se recuperó sin secuelas. En la autopsia de dos casos mortales, se encontró edema y congestión del bazo, congestión de las meninges y equimosis en el cerebelo (Fabiya *et al.*, 1975).

La enfermedad en los animales. No se han descrito síntomas clínicos en los animales. En corderos inoculados experimentalmente se observó la presencia de anticuerpos, pero no se advirtieron signos de enfermedad ni viremia (Tomori y Fabiyi, 1977).

Fuente de infección y modo de transmisión. El virus fue aislado por primera vez en 1962 de una colección de mosquitos *Anopheles funestus* en Orungo, Uganda. En Nigeria se aisló de *Aedes dentatus* y en la República Centroafricana de *Culex perfuscus* y *Anopheles gambiae* (Tomori, 1978). El virus se transmitiría por vectores *Anopheles* y *Aedes* a los hombres y sus animales domésticos en las áreas urbanas, y entre primates no humanos silvestres en las áreas rurales enzoóticas (Tomori y Fabiyi, 1976). Los ovinos, entre los que se ha encontrado una tasa alta de reaccionantes, no ejercerían un papel de reservorios o amplificadores del virus porque no presentan viremia. Hasta ahora no se ha aislado el virus de primates no humanos y se cree que no se los ha examinado de modo experimental para saber si presentan viremia y en qué grado; por tanto, se desconoce su papel como reservorio en un probable ciclo enzoótico.

Diagnóstico. El virus se puede aislar de la sangre de pacientes febriles mediante la inoculación en ratones lactantes. Los métodos serológicos usados fueron las pruebas de fijación del complemento y de neutralización en pares de sueros de la fase aguda y de la convalecencia para comprobar la seroconversión.

Control. No se han ensayado métodos de control contra la enfermedad.

Bibliografía

Fabiyi, A., O. Tomori, M.S. el-Bayoum. Epidemics of a febrile illness associated with UgMP 359 virus in Nigeria. *West Afr Med J Niger Med Dent Pract* 23:9-11, 1975.

Tomori, O. Orungo (ORU). Strain UgMP 359. En: Karabatsos, N. Supplement to International Catalogue of Arboviruses including certain other viruses of vertebrates. *Am J Trop Med Hyg* 27(2 Pt 2 Suppl):372-440, 1978.

Tomori, O., A. Fabiyi. Neutralizing antibodies to Orungo virus in man and animals in Nigeria. *Trop Geogr Med* 28:233-238, 1976.

Tomori, O., A. Fabiyi. Susceptibility of laboratory and domestic animals to experimental infection with Orungo virus. *Acta Virol* 21:133-138, 1977.

FIEBRE DE SINDBIS

CIE-10 A92.8 Otras fiebres virales especificadas transmitidas por mosquitos

Sinonimia. Fiebre de Carelia; fiebre de Ockelbo.

Etiología. Virus de genoma ARN, género *Alphavirus* (grupo A de arbovirus), familia Togaviridae. Está relacionado antigénicamente con el virus de la encefalitis

equina del oeste. Se hicieron estudios sobre la secuencia de nucleótidos del genoma del virus Sindbis y su pariente Ockelbo del norte de Europa. Mediante la prueba de neutralización por reducción de placas y el empleo de anticuerpos monoclonales en el ensayo de inmunosorción enzimática (ELISA), se examinaron numerosas cepas de virus de diferentes áreas geográficas (Lundstrom *et al.*, 1993). Los investigadores llegaron a la conclusión de que el virus Ockelbo de Suecia y el virus de la fiebre de Carelia de Rusia son subtipos del prototipo Sindbis (de Egipto). Aunque los virus aislados en África, Australia y Europa tienen alguna variación antigénica, todos serían subtipos del Sindbis.

Distribución geográfica. El virus Sindbis (SIN) ha sido aislado en varios países de África (Camerún, Egipto, Mozambique, Nigeria, República Centroafricana, Senegal, Sudáfrica y Uganda), de Asia (Filipinas, India, Israel, Malasia y la isla de Borneo), de Australia y de Europa (Carelia en Rusia, la antigua Checoslovaquia y Suecia).

Presentación. La infección se manifiesta clínicamente solo en el hombre. El número de casos clínicos conocidos es de algo más de 30. En estudios seroepidemiológicos realizados en la región del delta del Nilo, en Egipto, y en el Sudán, se indicó que la tasa de infección inaparente es alta en la población de las áreas endémicas. Los casos humanos ocurren en el verano, cuando abundan los mosquitos vectores.

Se han encontrado anticuerpos en aves silvestres y en bovinos, ovinos y equinos.

La enfermedad en el hombre. En 1961 se conocieron en Uganda los primeros casos humanos. La sintomatología consistió en fiebre, cefalalgia y dolores articulares; en 2 de los 5 pacientes se observó una ligera ictericia. En Sudáfrica, donde las manifestaciones de la enfermedad han sido más severas, se ha observado además una erupción maculopapular en el tronco y las extremidades, con tendencia a formar vesículas, sobre todo en los pies y las palmas de las manos. Algunos enfermos experimentan dolor periocular, náuseas y vómitos, dolor de garganta, astenia y linfadenopatías. La enfermedad aguda desaparece pronto, pero las artralgias pueden persistir. En aproximadamente 20% de los pacientes, las artralgias pueden prolongarse por varios años junto con la persistencia de anticuerpos específicos (Niklasson, 1988). En Australia se ha descrito un caso con manifestaciones hemorrágicas, varios recrudescimientos y cuatro meses de duración (Guard *et al.*, 1982).

El virus SIN es uno de los alfavirus que causa artritis. Los otros son Chikungunya, Mayaro, O'nyong-nyong y el del río Ross (poliartritis epidémica) (Tesh, 1982) y el virus Barmah Forest.

La enfermedad en los animales. La infección es subclínica en los animales domésticos y no se ha comprobado viremia. La infección en las aves silvestres, que son los reservorios naturales del virus, quizás es asintomática. En pollitos inoculados experimentalmente se produce una viremia de título alto e incluso se han registrado muertes.

Fuente de infección y modo de transmisión. El virus SIN ha sido aislado de varias especies de aves silvestres y en algunos países se han encontrado anticuerpos en poblaciones de esas aves. De acuerdo con los hechos, parecería que el ciclo básico de la infección transcurre entre aves y mosquitos ornitofílicos. Los vectores

más probables y de los que se ha aislado el virus repetidas veces, son *Culex univittatus* en África y *Cx. annulirostris* en Australia. También se ha aislado de otros mosquitos, sobre todo de culicinos tales como *Cx. pseudovishnui* en Borneo.

El hombre y los animales domésticos son solo huéspedes accidentales.

Diagnóstico. El virus se aísla con cierta dificultad de los pacientes virémicos durante los tres primeros días de la enfermedad, mediante la inoculación en ratones lactantes. Otro método consiste en comprobar la conversión serológica de los pacientes por medio de la prueba de inhibición de la hemaglutinación.

Control. Las medidas consisten en la protección individual contra las picaduras de mosquitos.

Bibliografía

Casals, J., D.H. Clarke. Arboviruses: group B. En: Horsfall, F.L., I. Tamm, eds. *Viral and rickettsial infections of man*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott; 1965.

Guard, R.W., M.J. McAuliffe, N.D. Stallman, B.A. Bramston. Haemorrhagic manifestations with Sindbis infection. Case report. *Pathology* 14:89-90, 1982.

Karabatsos, N., ed. *International catalogue of arboviruses including certain other viruses of vertebrates*. 3rd ed. San Antonio: American Society for Tropical Medicine and Hygiene; 1985.

Lundstrom, J.O., S. Vene, J.F. Saluzzo, B. Niklasson. Antigenic comparison of Ockelbo virus isolates from Sweden and Russia with Sindbis virus isolates from Europe, Africa, and Australia: further evidence for variation among alphaviruses. *Am J Trop Med Hyg* 49:531-537, 1993.

McIntosh, B.M., D.B. Dickinson, G.M. McGillivray. Ecological studies in Sindbis and West Nile viruses in South Africa. V. The response of birds to inoculation of virus. *SAfr J Med Sci* 14:77-82, 1969.

McIntosh, B.M., J.H. Gear. Mosquito-borne arboviruses, primarily in the eastern hemisphere. En: Hubbert, W.T., W.F. McCulloch, P.R. Schnurrenberger, eds. *Diseases transmitted from animals to man*. 6th ed. Springfield: Thomas; 1975.

Niklasson, B., A. Espmark, J.O. Lundstrom. Occurrence of arthralgia and specific IgM antibodies three to four years after Ockelbo disease. *J Infect Dis* 157:832-835, 1988.

Tesh, R.B. Arthritides caused by mosquito-borne viruses. *Annu Rev Med* 33:31-40, 1982.

FIEBRE DEL VALLE DEL RIFT

CIE-10 A92.4 Fiebre del valle del Rift

Sinonimia. Hepatitis enzoótica.

Etiología. Virus de genoma ARN de 3 segmentos, perteneciente al género *Phlebovirus*, familia Bunyaviridae; forma parte del complejo de los virus transmitidos por mosquitos. Los viriones de la familia Bunyaviridae son esféricos, de 90 a 100 nm de diámetro y envueltos por una bicapa lipídica, con 3 nucleocápsides circulares de simetría helicoidal.

Distribución geográfica. La enfermedad se presenta en gran parte de África, incluida Madagascar, así como en Arabia Saudita y Yemen.

Presentación. Desde 1931, cuando se aisló el virus de un ovino de una finca en el valle del Rift, Kenya, hubo varias epizootias de la enfermedad a intervalos irregulares. La más grave se registró en Sudáfrica durante el verano de 1950–1951, y causó la muerte de alrededor de 100.000 ovinos y bovinos, además de unos 20.000 casos humanos. En la misma región del altiplano de Sudáfrica, aparecieron brotes limitados en la población animal y humana durante 1953, 1956 y 1969. En 1974–1976 se registró otra extensa epizootia en los animales domésticos y numerosos casos humanos con un mínimo de cuatro defunciones. Esa característica de períodos de enzootia seguidos por epizootias a intervalos más o menos largos, se observó también en otros países. Se registraron epizootias extensas en rumiantes domésticos, acompañadas de casos humanos, en ocho países del sur y el este de África (Shimshony y Barzilai, 1983).

Hasta 1977, la enfermedad estaba confinada a los países ubicados al sur del desierto de Sahara. Durante ese año irrumpió en Egipto en forma alarmante y entre octubre y diciembre provocó entre 20.000 y 200.000 casos humanos con unas 600 muertes. Durante 1978 se presentaron por lo menos otros 400 casos. La tasa de letalidad entre la población civil se estimó en 3%. El intervalo de la prevalencia de anticuerpos osciló entre menos de 1 a 25% en las diferentes provincias y el número estimado de personas infectadas fue de un millón (Brés, 1981).

El impacto de la enfermedad fue devastador en la ganadería por los abortos y la mortandad de ovinos, bovinos y búfalos. La enfermedad en los animales antecedió en unos meses a los casos humanos. En un estudio serológico por inhibición de la hemaglutinación realizado en el valle del Nilo, se comprobaron tasas altas de reaccionantes en ovinos (35,7%), bovinos (56,6%), búfalos (19,3%) y camellos (31,4%), y tasas más bajas en caprinos y burros (Hoogstraal *et al.*, 1979). Las tasas promedio de animales abortados y nacidos muertos en las granjas gubernamentales durante 1978 fueron de 28% en ovinos, 18,8% en bovinos y 12,1% en búfalos; la mortalidad en las mismas granjas fue de 20% en ovinos, 17,5% en bovinos y 20,4% en búfalos (Malik, 1981).

La aparición inesperada y dramática de la FVR en Egipto causó preocupación por varios motivos: la presencia de la enfermedad en una región ecológica completamente diferente a las conocidas hasta aquel entonces, la severidad de algunos cuadros clínicos antes no conocidos y la alta morbilidad y letalidad sin antecedentes en la historia de la enfermedad.

También se presentaron casos entre el personal de laboratorio y los veterinarios que realizaban las autopsias. Se han registrado casos de la enfermedad en África y en laboratorios de los Estados Unidos de América, Gran Bretaña y Japón.

Las epizootias extensas generalmente se presentan después de lluvias copiosas, cuando aumenta la población de mosquitos vectores. Sin embargo, la FVR se manifestó en Egipto en el delta del Nilo, área de irrigación y sin precipitaciones pluviales pero con alta densidad de población humana y animal, que ofrece condiciones muy favorables para la cría de mosquitos. En 1987, la FVR apareció en un área sin antecedentes de epizootias o epidemias de la enfermedad: en Mauritania, al noroeste de África se notificaron 337 casos humanos de los que 49 fueron mortales. La enfermedad se inició alrededor de la ciudad de Rosso sobre el río Senegal y se extendió

luego a los campamentos de nómades ubicados 88 km al norte. Los casos humanos estaban asociados con la enfermedad de los animales: se pudo averiguar que la mayor parte de los pacientes tenía animales y que un poco antes o simultáneamente con su enfermedad hubo abortos en el ganado. Se examinaron 173 ovinos y caprinos de la parte sudoeste de Mauritania por medio de pruebas serológicas y se encontró que 65% tenía anticuerpos IgG y 64 de los animales que resultaron positivos tenían anticuerpos IgM. Ello confirma un brote reciente en el ganado (WHO, 1988). Según cálculos del Instituto Pasteur de Dakar, que estuvo conduciendo investigaciones epidemiológicas en Mauritania, el número total de casos humanos sería de 1.264 con 224 muertes. Hay que señalar que ese brote fue el primero en África occidental (Walsh, 1988).

Después de 12 años de quietud epidémica, en 1993 reapareció la enfermedad en el hombre y los animales en la gobernación de Asuán en Egipto. En el hombre se notificó una afección oftalmológica en 41 pacientes, que generalmente es un síntoma poco frecuente y tardío de la infección. En 27 de 35 pacientes examinados se detectaron anticuerpos específicos IgM, en muchos casos con títulos altos. Entre los animales se observaron numerosos abortos, se detectaron anticuerpos y se aisló el virus de un feto abortado de búfalo. Sobre la base de las investigaciones serológicas se estimó que hubo 6.000 infecciones humanas en esa gobernación. La infección se difundió también al delta del Nilo, donde se comprobaron abortos en un hato de ovinos y dos personas en contacto con los animales resultaron serológicamente positivas. En varias gobernaciones hubo animales y algunas personas con problemas oculares. De 500 obreros de mataderos de varias gobernaciones cuyos sueros fueron examinados, 24 tenían anticuerpos IgM (WHO, 1994).

La vigilancia en África occidental indicó que durante 1989–1991 se produjo la transmisión activa del virus en ovinos de la Côte d'Ivoire. En África del sur y del este, la infección es endémica en Kenya, Malawi, Tanzania y Zimbabwe. En 1993 hubo brotes en Zambia y Zimbabwe. En 1998 hubo brotes en Kenya, Mauritania y Somalia

En 2000 se notificaron casos de FVR fuera de África por primera vez (excluidos los casos entre personal de laboratorio que trabaja con virus), en Arabia Saudita y Yemen. A abril de 2001, el Ministerio de Salud de Arabia Saudita documentó 882 casos confirmados de FVR con 124 muertes (Balkhy y Memish, 2003). Yemen identificó 1.087 casos de pacientes sospechosos, incluidos 121 (11%) que murieron. De los 490 casos de pacientes sometidos a pruebas serológicas, 136 (26%) presentaban anticuerpos IgM para FVR y 17 (3%) tuvieron resultados de pruebas débilmente reactivas (CDC, 2000).

La enfermedad en el hombre. Tal como se ha descrito, en los países al sur del Sahara la enfermedad fue generalmente leve, con pocas complicaciones. El período de incubación dura de 4 a 6 días. Los pacientes sufren de fiebre, intensa cefalalgia, mialgias, artralgias y fotofobia. A veces también padecen vértigo, postración, náuseas, vómitos y alteraciones de la visión. La enfermedad dura solo algunos días, pero la fiebre puede reaparecer alrededor del sexto día. La recuperación del paciente suele ser completa, con excepción de algunos casos de lesiones en la retina que pueden prolongarse por meses o años. En la epidemia de 1974–1976 en Sudáfrica, 12 pacientes sufrieron de encefalitis y 4 murieron de una forma hemorrágica de la enfermedad.

Durante la epidemia en Egipto, el estudio de los enfermos permitió establecer las siguientes formas clínicas: FVR sin complicaciones, que es la forma más común, FVR hemorrágica con meningoencefalitis y FVR con complicaciones oculares (Meegan *et al.*, 1981).

El síndrome hemorrágico es la mayor causa de letalidad. Los pacientes sufren de fiebre durante 2 a 4 días y luego manifiestan ictericia, hemorragias tales como hematemesis, melena, gingivitis hemorrágica, y lesiones petequiales y purpúricas cutáneas. La necrosis hepática fue una de las lesiones encontradas en los cadáveres. El síndrome meningoencefálico se manifestó en algunos pacientes de 5 a 15 días después del período febril, con síntomas de desorientación, alucinaciones y vértigo. El meningismo y la pleocitosis fueron comunes. Los 80 pacientes estudiados que padecían complicaciones oculares, perdieron la agudeza visual entre 5 y 15 días después del período febril y presentaron lesiones en la retina que con frecuencia eran bilaterales. Cerca de la mitad de los pacientes con lesiones maculares más severas de la retina sufrieron la pérdida permanente de la visión central (Meegan *et al.*, 1981).

En los pacientes se presentan viremias de título alto que pueden persistir por más de una semana, lo que induce a suponer que el hombre puede participar en la amplificación del virus durante epidemias como la de Egipto. En los casos sin complicaciones solo se necesita la intervención médica para tratar los síntomas. No obstante, la Organización Mundial de la Salud considera que sería conveniente realizar un ensayo controlado sobre la utilidad de la ribavirina para prevenir las complicaciones pues la droga se mostró útil para tratar y prevenir la infección en monos, gatos y ratones. La enfermedad con complicación hemorrágica puede ser tratada con dosis altas de ribavirina intravenosa pero, como se sugiere anteriormente, es conveniente efectuar un ensayo clínico controlado. El plasma inmune y el interferón también pueden ser útiles. No es necesario aislar a los enfermos pero no se los debe trasladar a áreas no infectadas mientras tengan viremia; asimismo, hay que protegerlos contra los vectores.

La enfermedad en los animales. La FVR afecta naturalmente en ovinos, caprinos, bovinos y búfalos. En algunos brotes solo se observa la enfermedad en corderos, mientras que en otros se presenta también en ovinos adultos y bovinos.

El período de incubación es muy corto, y en infecciones experimentales se pueden observar los primeros síntomas entre 20 y 72 horas después de la inoculación. En corderos recién nacidos, la enfermedad es de curso rápido, sin una sintomatología definida y altamente mortal: la mortalidad de los recién nacidos puede llegar a veces hasta 95%. En las ovejas preñadas es común el aborto durante la enfermedad o la convalecencia y, de las que abortan, mueren cerca de 20%. En ovinos adultos que no están preñados, el vómito es a veces el único síntoma que se observa. En los bovinos se pueden observar abortos, fiebre de corta duración, inapetencia, salivación abundante, dolores abdominales y diarrea. La mortalidad en esta especie es casi siempre baja. En la autopsia de los ovinos, la lesión más común que se encuentra es una necrosis focal del hígado, que en corderos jóvenes puede afectar todo el órgano dándole una apariencia grasosa y de color amarillo brillante. La degeneración citoplásmica acidofílica de los hepatocitos progresa hacia la formación de cuerpos hialinos, acompañada por alteraciones del núcleo. En perros y gatos también pueden ocurrir abortos y muertes.

Fuente de infección y modo de transmisión. El virus fue aislado de cerca de 30 especies de mosquitos de seis géneros diferentes, y también de moscas (*Culicoides* y *Simulium* spp). Shimshony y Barzilai (1983) evaluaron la capacidad de 17 especies de mosquitos de transmitir el virus a animales de laboratorio o domésticos, y encontraron que 14 de ellas pueden hacerlo. Las epizootias más importantes en Sudáfrica y Zimbabwe se presentaron en la altiplanicie de regiones que no parecen ser el hábitat natural del virus; se presume que el agente se introduce desde un área enzoótica que aún no se ha definido. Los vectores enzoóticos son probablemente del género *Aedes* (*Ae. dalzieli*, *Ae. vexans* y *Ae. mcintoshi*). Durante las epizootias y epidemias intervienen generalmente numerosas especies de varios géneros. En el brote reciente en Egipto, los mosquitos más numerosos en la gobernación de Asuán fueron *Ae. caspius*, *Culex perexiguus* y *Cx. pipiens*; en la epidemia de 1977 en el mismo país, *Cx. theileri* y *Ae. caballus* fueron considerados los principales vectores. En África occidental, se aisló el virus RVF de *Culex poicilipes*, *Aedes ochraceus*, *Ae. dalzieli* y *Ae. vexans* (Diallo *et al.*, 2000; Fontenille *et al.*, 1998).

En condiciones de laboratorio el virus ha sido transmitido a ratones por numerosas especies de *Aedes*, *Anopheles*, *Culex* y *Eretmapodites*. Existe también la posibilidad de la transmisión transovárica y transestadial por *Cx. pipiens*; la confirmación en la naturaleza indicaría que esos mosquitos son vectores y también reservorios (Lefevre, 1989). Los mosquitos de las especies *Aedes* son muy numerosos después de lluvias copiosas, pero desaparecen rápidamente en la estación seca. Los vectores transmiten la infección a los animales domésticos por picadura. Los ovinos y los bovinos, y quizás también los caprinos, tienen viremia durante 1 a 7 días con un título muy alto, y son amplificadores eficientes de la infección para los mosquitos.

Poco se sabe del ciclo básico de la circulación del virus en la naturaleza. Se ha sugerido que los reservorios naturales podrían ser los roedores, pero no se ha podido confirmar esa sospecha. Tampoco se pudo definir el papel de los rumiantes silvestres en el ciclo, de modo que aún se desconoce cuál es el huésped primario del virus. Probablemente, el ciclo que comprende los animales domésticos y los mosquitos sea solo tangencial a un ciclo silvestre todavía no determinado.

Por otra parte, en Zimbabwe se ha llegado a la conclusión de que la FVR es enzoótica en las áreas donde surgen las epizootias en el ganado; por consiguiente, estas se deberían más a una intensificación de la actividad del virus en la misma área que a la introducción del agente desde un área enzoótica desconocida. Uno de los factores que podrían precipitar las epizootias y las epidemias serían las lluvias copiosas que producen un aumento en la densidad de la población de los vectores. En los intervalos interepizoóticos hay un incremento del número de animales susceptibles (Swanepoel, 1981). Se cree que en África oriental el virus FVR mantiene un ciclo enzoótico en los denominados *dambos* o charcos temporarios que se forman por las lluvias y en los cuales se desarrollan mosquitos *Aedes*. Los *dambos*, que se caracterizan por un tipo especial de vegetación, cuando las lluvias son inusuales, persistentes y copiosas, se inundan y facilitan la eclosión de huevos de *Aedes* spp. y la aparición de un gran número de mosquitos que se alimentan sobre el ganado; si los mosquitos están infectados transmiten el virus a los animales vertebrados amplificándolo. A su vez, esos animales vertebrados sirven de fuente de infección para otros mosquitos de diferentes especies (Davies, 1985).

De acuerdo con observaciones de campo y trabajos experimentales, el vector principal en Egipto sería el *Culex pipiens*, un mosquito muy abundante en el delta del

Nilo que se alimenta sobre animales domésticos y también sobre el hombre. La tasa de aislamiento de este vector fue baja, pero está compensada por la abundancia poblacional. Aún falta determinar la importancia de otros artrópodos en la circulación del virus.

El mantenimiento del virus en la naturaleza constituye una incógnita. Las investigaciones para determinar la transmisión transtadial o transovárica en mosquitos no han dado resultado positivo. Sin embargo, se ha informado que en Kabete, Kenya, se pudo aislar el virus de larvas de *Aedes lineatopennis*; por tanto, el agente podría persistir en huevos de ese mosquito durante los períodos interepizooticos (OIE, 1983).

En resumen, el principal modo de transmisión del virus entre los animales y el hombre son los mosquitos. Además, el hombre puede contraer la infección por contacto con fetos durante el sacrificio y autopsia de animales o en las tareas de laboratorio. La fuente de infección podrían ser los animales aparentemente sanos, como lo demuestra el hecho del aislamiento del virus del bazo de corderos recuperados de una infección experimental, entre los 11 y 21 días posteriores a la inoculación (Yedloutschnig *et al.*, 1981). Es probable que el virus penetre sobre todo por la piel y las mucosas, pero hay indicaciones de que existirían otras vías posibles. En forma experimental se demostró que el virus en aerosoles es altamente infeccioso para ratones; en consecuencia, la vía aerógena podría ser importante en la infección de obreros de mataderos, veterinarios y personal de laboratorio (Brown *et al.*, 1981). Varios investigadores que presenciaron el sacrificio de un ovino sin haber tenido un contacto directo con el animal, se enfermaron tres días después; es probable que el aerosol originado por la sangre haya sido la fuente de infección (Hoogstraal *et al.*, 1979). Si bien se aisló el virus de la leche de una vaca experimentalmente infectada, no hay indicaciones de que la vía digestiva pueda servir como puerta de entrada del virus. En los casos observados entre personal de laboratorio que manipulaba cepas atenuadas por múltiples pasajes (hasta 300) en ratones, se pudo comprobar que el hombre no solo es susceptible a los virus de campo sino también a los virus modificados.

No se sabe a ciencia cierta cómo se introdujo el virus en 1977 en Egipto. Se cree que pudo haber provenido del Sudán, con el que limita al sur y donde ocurrió una epizootia en 1976. Es posible que la infección se haya introducido por medio de camellos o de hombres virémicos, o también mediante artrópodos llevados por el viento de la Zona de Convergencia Intertropical hasta el área de Asuán, donde se pudo amplificar en animales domésticos (Shimshony y Barzilai, 1983).

Diagnóstico. El diagnóstico en el hombre se confirma por el aislamiento del virus de la sangre del paciente en la fase aguda de la enfermedad, mediante la inoculación en ratones o hámsters adultos por vía intraperitoneal; el virus mata a los animales en 2 ó 3 días. El agente puede ser identificado por neutralización con un antisuero de referencia. Para el diagnóstico serológico se pueden usar las pruebas de neutralización, fijación del complemento, inhibición de la hemaglutinación, difusión en gel e inmunofluorescencia indirecta y el ensayo de inmunosorción enzimática (ELISA), que permiten comprobar si hubo seroconversión. De especial valor para el diagnóstico es el ELISA utilizado para medir la clase de anticuerpos IgM que indican una infección reciente. Los anticuerpos IgM en bovinos decrecen rápidamente y solo 27% de los animales se mantienen positivos después de dos meses (Morvan *et al.*, 1992). La reacción en cadena de polimerasa de transcripción inversa también ha

demostrado ser de utilidad para diagnosticar FVR en la primera fase de la enfermedad, tanto en humanos como en animales (Drosten *et al.*, 2002; Espach *et al.*, 2002; Sall *et al.*, 2002).

Uno de los métodos más rápidos para confirmar el diagnóstico es la combinación de la siembra de sangre o material de autopsia en medio de cultivos celulares con la prueba de inmunofluorescencia, que se puede aplicar al día siguiente de la siembra.

Para el diagnóstico de la enfermedad en los animales, también se pueden usar preparaciones histopatológicas del hígado, donde se encuentran las lesiones que se consideran patognomónicas: necrosis e inclusiones acidófilas intranucleares. El virus se puede aislar de la sangre y de varios órganos. Debe prestarse especial atención al diagnóstico diferencial con la fiebre de Wesselsbron, cuya sintomatología y epidemiología son similares.

Se deben tomar precauciones especiales tanto en las autopsias como en el manejo y envío del material al laboratorio, y también al procesar las muestras.

Control. La presentación imprevista de los brotes dificulta la adopción de medidas sistemáticas de profilaxis contra la FVR en los animales. La mejor manera de prevenir la enfermedad consiste en vacunarlos. Desde hace años, en Sudáfrica se emplean vacunas inactivadas. También se presume que al inmunizar a los animales domésticos, principales huéspedes amplificadores del virus, se podrían prevenir las epizootias y epidemias originadas por invasión del virus desde un país vecino. Ante el riesgo potencial de que el virus de la FVR se introdujera a Israel desde Egipto, en 1978 los organismos israelíes de salud animal realizaron una campaña nacional de vacunación de ovinos y bovinos. También se dispone de una vacuna de virus vivo modificado para animales, que puede aplicarse a las hembras antes del servicio. No debe emplearse esa vacuna en las hembras preñadas pues puede desencadenar un aborto; tampoco debe emplearse en animales recién nacidos. Además, ante la posibilidad de que el virus de esa vacuna se torne virulento, no se indica su empleo en áreas libres de FVR. Por su costo bajo y su preparación sencilla, la vacuna de virus modificado resultó de gran utilidad para limitar las epizootias en Sudáfrica y Kenya (Shope *et al.*, 1982). Las vacunas inactivadas ofrecen una inmunidad menos prolongada que la vacuna viva atenuada, y se requieren varias vacunaciones y revacunaciones todos los años; además, la inmunidad se instala más lentamente pues el proceso dura entre una y dos semanas. Cuando se trabaja en la elaboración de la vacuna con cepas locales virulentas, es necesario contar con instalaciones de seguridad en el laboratorio y proveer de protección suficiente al personal. Hay que poner un cuidado especial para evitar que queden residuos del virus vivo en la vacuna. En el futuro, las vacunas inactivadas deberán elaborarse con una cepa de virulencia atenuada y luego inactivada.

Actualmente, en Sudáfrica se usa una vacuna viva atenuada con muy buenos resultados. La vacuna se elabora en cultivos celulares a un costo muy bajo: US\$ 0,05 por dosis en contraste con \$0,40 a \$0,80 por dosis de vacuna inactivada, y ofrece una inmunidad que quizá se prolongue por toda la vida del animal. Sin embargo, la vacuna viva no se recomienda para animales neonatos ni para ovejas gestantes porque es abortigénica y teratogénica.

Un adelanto importante y promisorio es la vacuna viva desarrollada haciendo pasajes de una cepa humana del virus en un cultivo de fibroblastos humanos, en presencia de la droga mutagénica 5-fluoracil (Caplen *et al.*, 1985; Hubbard *et al.*,

1991). La variante se denomina MP-12 y es inmunógena, avirulenta y no abortigénica; no produce daño fetal en ovinos o bovinos y parece proteger a ambas especies. Como el genoma de MP-12 tiene por lo menos una mutación atenuante en cada uno de los 3 segmentos, se considera que la reversión a la virulencia es poco probable. También se está estudiando su posible aplicación a la especie humana, especialmente a los grupos de riesgo más alto. Otra vacuna que se está estudiando es el clon 13, una mutante natural del virus de la FVR.

La prevención de la infección del hombre consiste principalmente en el control de la infección de los animales domésticos por medio de la vacunación y en el control del vector en las áreas de los brotes. La vigilancia epidemiológica es importante. En las regiones enzoóticas conocidas sería conveniente realizar una serovigilancia por medio de grupos de corderos centinelas ubicados en lugares donde la enfermedad se haya presentado anteriormente.

Los países del Mediterráneo europeo observan con inquietud el avance de la infección en África del norte. La misma preocupación existe en otras áreas geográficas más alejadas. Varios investigadores (Lupton *et al.*, 1982; House *et al.*, 1992) consideran que también hay riesgo para las Américas. En 1979 inmigró a Canadá una persona infectada procedente de Kenya. Felizmente, el ingreso se produjo durante el invierno, fuera de la estación de los mosquitos. Ese caso demostraría que en la era de los viajes aéreos rápidos existe un peligro potencial de diseminación del virus pues las viremias en el hombre son de título alto. Otro peligro potencial es la importación del ganado y el transporte accidental de los vectores en aviones (House *et al.*, 1992).

En el caso de una epizootia, se deben tomar precauciones en la manipulación de animales enfermos o muertos, y proveer al personal de ropa protectora. Se ha perfeccionado una vacuna inactivada por formol que se puede emplear para proteger a las personas expuestas a riesgo profesional alto como los trabajadores de laboratorio y los médicos veterinarios.

Bibliografía

Andrewes, C.H., H.G. Pereira. *Viruses of vertebrates*. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1972.

Balkhy, H.H., Z.A. Memish. Rift Valley fever: An uninvited zoonosis in the Arabian Peninsula. *Int J Antimicrob Agents* 21(2):153-157, 2003.

Berge, T.O., ed. *International catalogue of arboviruses including certain other viruses of vertebrates*. 2nd ed. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 1975. (DHEW Publ. CDC 75-8301).

Bres, P. Prevention of the spread of Rift Valley fever from the African Continent. *Contr Epidem Biostatist* 3:178-190, 1981.

Brown, J.L., J.W. Dominik, R.L. Morrissey. Respiratory infectivity of a recently isolated Egyptian strain of Rift Valley fever virus. *Infect Immun* 33:848-853, 1981.

Caplen, H., C.J. Peters, D.H. Bishop. Mutagen-directed attenuation of Rift Valley fever virus as a method for vaccine development. *J Gen Virol* 66:2271-2277, 1985.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Outbreak of Rift Valley fever—Yemen, August-October 2000. *MMWR Morb Mort Wkly Rep* 49(47):1065-1066, 2000.

Davies, F.G. Observations on the epidemiology of Rift Valley fever in Kenya. *J Hyg (Lond)* 75:219-230, 1975.

Davies, F.G., K.J. Linthicum, A.D. James. Rainfall and epizootic Rift Valley fever. *Bull World Health Organ* 63:941-943, 1985.

Diallo, M., L. Lochouart, K. Ba, A.A. Sall, M. Mondo, L. Girault *et al.* First isolation of the Rift Valley fever virus from *Culex poicilipes* (Diptera: Culicidae) in nature. *Am J Trop Med Hyg* 62(6):702-704, 2000.

Drosten, C., S. Gottig, S. Schilling, M. Asper, M. Panning, H. Schmitz *et al.* Rapid detection and quantification of RNA of Ebola and Marburg viruses, Lassa virus, Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, Rift Valley fever virus, dengue virus, and yellow fever virus by real-time reverse transcription-PCR. *J Clin Microbiol* 40(7):2323-2330, 2002.

Easterday, B.C. Rift Valley fever. *Adv Vet Sci* 10:65-127, 1965.

Espach, A., M. Romito, L.H. Nel, G.J. Viljoen. Development of a diagnostic one-tube RT-PCR for the detection of Rift Valley fever virus. *Onderstepoort J Vet Res* 69(3):247-252, 2002.

Fontenille, D., M. Traore-Lamizana, M. Diallo, J. Thonnon, J.P. Digoutte, H.G. Zeller. New vectors of Rift Valley fever in West Africa. *Emerg Infect Dis* 4(2):289-293, 1998.

Henning, M.W. *Animal diseases in South Africa*. 3rd ed. Pretoria: Central News Agency; 1956.

Hoogstraal, H., J.M. Meegan, G.M. Khalil, F.K. Adham. The Rift Valley fever epizootic in Egypt 1977-78. 2. Ecological and entomological studies. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 73:624-629, 1979.

House, J.A., M.J. Turell, C.A. Mebus. Rift Valley fever: present status and risk to the Western Hemisphere. *Ann N Y Acad Sci* 653:233-242, 1992.

Hubbard, K., A. Baskerville, J.R. Stephenson. Ability of a mutagenized virus variant to protect young lambs from Rift Valley fever. *Am J Vet Res* 52:50-55, 1991.

Lefevre, P.C. La fièvre de la Vallée du Rift. *Ann Med Vet* 133:453-463, 1989.

Lupton, H.W., C.J. Peters, G.A. Eddy. Rift Valley fever: Global spread or global control? *Proc 86th Ann Meet U S Animal Hlth Assoc* 261-275, 1982.

Malik, S.K. Epidemiology of Rift Valley fever in domestic animals in Egypt. En: World Organisation for Animal Health (OIE). *Rift valley fever*. Paris: OIE; 1981. (Technical Series 1).

McIntosh, B.M., J.H. Gear. Mosquito-borne arbovirus, primarily in the Eastern hemisphere. En: Hubbert, W.T., W.F. McCulloch, P.R. Schnurrenberger, eds. *Diseases transmitted from animals to man*. 6th ed. Springfield: Thomas; 1975.

Meegan, J.M., R.H. Watten, L.W. Laughlin. Clinical experience with Rift Valley fever in humans during the 1977 Egyptian epizootic. *Contr Epidem Biostatist* (Karger, Basilea) 3:114-123, 1981.

Meegan, J.M., J.P. Digoutte, C.J. Peters, R.E. Shope. Monoclonal antibodies to identify zinga virus as Rift Valley fever virus. *Lancet* 1:641, 1983.

Morvan, J., P.E. Rollin, S. Laventure, J. Roux. Duration of immunoglobulin M antibodies against Rift Valley fever virus in cattle after natural infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 86:675, 1992.

Oficina Internacional de Epizootias (OIE). Aislamiento del virus de la fiebre del Valle de Rift en unas larvas de *Aedes lineatopennis*. *Bull OIE* 95:47, 1983.

Sall, A.A., E.A. Macondo, O.K. Sene, M. Diagne, R. Sylla, M. Mondo *et al.* Use of reverse transcriptase PCR in early diagnosis of Rift Valley fever. *Clin Diagn Lab Immunol* 9(3):713-715, 2002.

Shimshony, A., R. Barzilai. Rift Valley fever. *Adv Vet Sci Comp Med* 27:347-425, 1983.

Shope, R.E., C.J. Peters, F.G. Davies. The spread of Rift Valley fever and approaches to its control. *Bull World Health Organ* 60:299-304, 1982.

Swanepoel, R. Observation on Rift Valley fever in Zimbabwe. *Contr Epidem Biostatist* (Karger, Basilea) 3:83-91, 1981.

Walsh, J. Rift Valley fever rears its head. *Science* 240:1397-1399, 1988.

World Health Organization (WHO). Rift Valley fever. *Wkly Epidem Rec* 63:49-56, 1988.

World Health Organization (WHO). Rift Valley fever: Egypt. *Wkly Epidem Rec* 69:74-75, 1994.

Yedloutschnig, R.J., A.H. Dardiri, J.S. Walker. Persistence of Rift Valley fever virus in the spleen, liver and brain of sheep after experimental infection. *Contr Epidem Biostatist* (Karger, Basilea) 3:72-76, 1981.

GASTROENTERITIS POR ROTAVIRUS

CIE-10 A08.0 Enteritis debida a rotavirus

Sinonimia. Gastroenteritis infantil, gastroenteritis aguda de niños, terneros, lechones, potrillos y corderitos, diarrea neonatal de terneras, diarrea de terneras de Nebraska, diarrea de ratones lactantes.

Etiología. Rotavirus del género *Rotavirus*, familia Reoviridae. Las especies reconocidas de este género son *Rotavirus A* a *E*; *Rotavirus F* y *Rotavirus G* son especies tentativas. Esta familia comprende además los géneros *Orbivirus* y *Orthoreovirus*. Los rotavirus se diferencian de los otros dos géneros por sus caracteres morfológicos, serológicos y composición polipéptida. El término rotavirus deriva del latín *rota*; se aplica a los virus con doble cápside cuya cápside externa se parece a una rueda con los rayos que parten del centro. El virión mide alrededor de 60 nm de diámetro y no tiene envoltura. El genoma tiene 11 segmentos de ARN de doble cadena.

Los rotavirus poseen un antígeno de grupo que se encuentra en la proteína VP6, ubicada en la cápside interna. Este determinante antigénico se encuentra en 99% de las cepas aisladas en todo el mundo, independientemente de la especie animal de procedencia. Todas estas cepas pertenecen al serogrupo A. Las cepas que no tienen ese antígeno común, anteriormente habían sido clasificadas como atípicas y ahora fueron ubicadas en los serogrupos B a G (Gómez y Grinstein, 1991; Paul y Lyoo, 1993). Las cepas que no pertenecen al serogrupo A no pueden detectarse mediante el ensayo de inmunosorción enzimática (ELISA) que reemplaza en gran medida al examen por microscopia inmunoelectrónica.

Los rotavirus del serogrupo A se dividen a su vez en dos subgrupos (y posiblemente haya un tercero) y 11 serotipos. Los determinantes de los subgrupos se encuentran también en la proteína VP6 de la cápside interna. Los serotipos tienen sus determinantes en las proteínas VP7 y VP4 de la cápside externa. El serotipo se determina por seroneutralización en cultivo de tejidos.

Otro esquema de clasificación es el de electroferotipos, que se basa sobre el patrón de migración electroforética de los 11 segmentos de ARN en el gel de poliacrilamida. Esta técnica es mucho menos complicada que la serotipificación, tanto para la clasificación como para el diagnóstico. Entre los múltiples electroferotipos se pueden distinguir dos pautas diferentes de ARN: los cortos, que se mueven más lentamente en la electroforesis, y los largos, que poseen segmentos de ARN que migran más rápidamente. Con algunas excepciones, el subgrupo 1 del serogrupo A humano comprende cepas con patrones ARN cortos, mientras que los rotavirus animales del subgrupo 1 tienen patrones largos de ARN. Por consiguiente, es posible

que las cepas del subgrupo 1 con ARN largo que se aislaron del hombre sean de origen animal (Nakagomi *et al.*, 1990).

En los humanos se encuentran cuatro serotipos de rotavirus humanos del grupo A, numerados de 1 a 4, y 10 serotipos menores. Hay cada vez más pruebas de que el serotipo G9, de amplia distribución geográfica, es una causa más importante de la enfermedad en humanos de lo que antes se creía (Steele e Ivanoff, 2003; Kirkwood *et al.*, 2002; Cunliff *et al.*, 2001). Las cepas del serotipo 3 se encuentran en el hombre y los simios, perros, felinos y equinos; las del serotipo 4 en el hombre y los porcinos; las del serotipo 5 en los porcinos y equinos; las del serotipo 6 en los bovinos; las del serotipo 7 en los bovinos y pollos; las del serotipo 8 en los pavos, y las del serotipo 9 en los pollos (Herrmann y Blacklow, 1991). El primer informe sobre serotipos 1 y 2 en animales fue presentado por Bellinzoni *et al.* (1990a). En dos piaras de la Provincia de Buenos Aires, Argentina se obtuvieron 25 muestras de materias fecales de lechones. Los rotavirus se caracterizaron por serotipificación mediante el ELISA, usando anticuerpos monoclonales específicos para los serotipos humanos 1, 2, 3 y 4. Los rotavirus de los cerdos fueron clasificados antigénicamente como sigue: 1 del serotipo 1, 4 del serotipo 2, y 2 del serotipo 3; 6 especímenes reaccionaron con los sueros monoclonales 1 y 2, y 6 pertenecían a otros serotipos. Dos especímenes que reaccionaban a los sueros monoclonales 1 y 2 y que fueron replicados en cultivos celulares y luego purificados por selección de placas, solo reaccionaron en el ELISA como serotipo 1. Los ensayos de hibridación de cepas humanas y de seis especies animales demostraron que hay una mayor homología genética entre los segmentos de ARN de cepas de una especie animal que entre los de otras especies. Sin embargo, se encontró un nivel alto de homología entre el rotavirus felino (cepa cat 97) y el rotavirus canino (K9), y entre el rotavirus humano (cepa AU-1) y el virus felino (cepa FR-1). El hecho de compartir una constelación genética estrechamente relacionada de cepas de diferentes especies indica que la transmisión entre especies se producía en la naturaleza en tiempos recientes de la historia evolutiva de los rotavirus (Nakagomi y Nakagomi, 1991). En conclusión, se puede afirmar que hay una barrera especie-específica (Flores *et al.*, 1986), pero que esta no es estricta.

Últimamente se ha podido comprobar que el serotipo, o por lo menos algunos serotipos (véase más adelante), no son estrictamente especie-específicos. En tal sentido, se ha encontrado que las cepas aisladas de perros, simios, porcinos y equinos no difieren de las cepas humanas asignadas al serotipo tentativo 3 humano (Hoshino *et al.*, 1983b).

Los rotavirus de origen humano que se lograron transmitir a lechones, terneros, corderitos, perros y monos *rhesus* recién nacidos, solo causaron infección en los perros y una enfermedad diarreaica en los demás animales. Experimentalmente, se pudo transmitir el rotavirus bovino mediante una serie de cinco pases a lechones gnotobióticos; cada pase causó diarrea. Además, se pudo infectar a los lechones con rotavirus de origen equino y simio (Holmes, 1979). Los gatos infectados de modo experimental con rotavirus bovino eliminaron el agente por las heces durante dos semanas; los perros y gatos expuestos por cohabitación con los anteriores se infectaron y, a su vez, excretaron el virus, sin enfermarse (Schwers *et al.*, 1982). Estos hechos indican que la barrera de especie animal no es estricta; sin embargo, se ignora en qué grado se produce naturalmente el intercambio de los virus entre diferentes especies. El hallazgo de cepas del serotipo común al hombre y a algunos animales también se relacionaría con la posibilidad de cruzar la barrera de especie animal.

Desde el punto de vista epidemiológico y de protección, es de interés resaltar la existencia de diferentes serotipos establecidos por varios métodos inmunobiológicos. Al respecto, puede mencionarse como indicativa la recurrencia de la enfermedad en algunos niños, tiempo después del primer episodio diarreico (Rodríguez *et al.*, 1978). El número de serotipos del virus en la especie humana aún es objeto de controversia, tanto por la afinidad antigénica de las diferentes cepas como también por la falta de sensibilidad o especificidad de las diferentes técnicas usadas.

En bovinos se encontraron dos serotipos por la prueba de neutralización cruzada. Cuando se inocularon terneras privadas de calostro con un tipo u otro de rotavirus bovino, estas produjeron anticuerpos neutralizantes solo contra el tipo homólogo. En rebaños naturalmente infectados, se encuentran terneras que reaccionan solo contra uno de los tipos, pero la mayoría posee anticuerpos neutralizantes para ambos tipos, quizás debido a infecciones sucesivas (Murakami *et al.*, 1983). Tal como sucede con los niños, la enfermedad suele recurrir en las terneras (Woode y Bridger, 1975). En los equinos se pudieron distinguir el serotipo 3 y el 5, mediante la técnica de neutralización por reducción de placas. El tipo 5 era similar o idéntico al rotavirus porcino y el 3 era similar o idéntico al rotavirus simio, que además tenía una relación antigénica con cepas del serotipo 3 humano, al que también pertenecen los rotavirus caninos y felinos, además del simio (Hoshino *et al.*, 1983a). Asimismo, se ha comprobado una diversidad serotípica en las aves (McNulty *et al.*, 1980). Algunas cepas de aves tienen una relación antigénica con el grupo A de rotavirus mamíferos; se denominan grupo de rotavirus aviar. Sin embargo, varios investigadores expresan sus dudas al respecto. Además de estas cepas, se han encontrado serogrupos diferentes en las aves. La relación de los serogrupos B, C y E de las aves con los de los mamíferos no fue aún suficientemente estudiada; el serogrupo D se considera como propio de las aves (McNulty, 1991).

Distribución geográfica. Mundial.

Presentación en el hombre. La gastroenteritis por diferentes agentes es la enfermedad de los niños más común en todo el mundo y constituye una de las causas principales de morbimortalidad infantil. De acuerdo con algunos estudios, los rotavirus constituirían la causa más importante de la gastroenteritis en los niños. Desde 1973, cuando se detectó por primera vez el rotavirus en la materia fecal de niños diarreicos en Australia, se han descrito virus morfológicamente idénticos en varios países africanos, americanos, asiáticos y europeos. En un estudio (Davidson *et al.*, 1975) efectuado durante un año en niños con enteritis en un hospital de Melbourne, Australia, se comprobó el rotavirus en más de 50% de los pacientes. La enfermedad afecta principalmente a niños de hasta 5 años de edad y la incidencia más alta se observa en el grupo de seis meses hasta un año de edad.

La infección se presenta también en recién nacidos, pero suele ser de naturaleza leve o asintomática. En el área de Baltimore, Estados Unidos de América, se describió el síndrome de muerte súbita en 5 niños de 8 días a 5 meses de edad, en un lapso de tres semanas. El síndrome se atribuyó a rotavirus, que fue el único agente identificado en las heces de los 5 niños y también en la tráquea de 2 de ellos (Yolken y Murphy, 1982). La enfermedad también puede afectar a los niños en edad escolar y a los adultos, pero tal posibilidad es más rara.

En los Estados Unidos, se estableció el Sistema de Vigilancia de Rotavirus en enero de 1989; con sus 99 laboratorios participantes, el sistema permite disponer

de datos más precisos. En 23 meses (1989–1990) se examinaron 48.035 muestras de materias fecales de niños para detectar rotavirus y 20% resultaron positivas. La incidencia más alta correspondió a los meses de invierno: 36% en febrero y solo 6% en octubre. Actualmente se considera que los rotavirus son los agentes más importantes de la gastroenteritis pediátrica y la causa de un tercio de todas las hospitalizaciones de niños por enfermedad diarreica. Los rotavirus también son responsables por 20% de las defunciones de niños con diarrea (CDC, 1991).

Los datos de otros países, especialmente los del mundo en desarrollo, son más fragmentarios. En Goiânia, Brasil, se examinaron 557 muestras fecales de niños de 0 a 5 años hospitalizados, con o sin gastroenteritis. En el grupo de 291 niños con diarrea se detectó rotavirus en 29,2%, y en 4,1% de los 266 niños sin diarrea. De los especímenes examinados por electroforesis, 96,6% resultaron del serotipo 11 con 13 patrones electroforéticos diferentes. El predominio de un perfil electroforético varía cada año (Cardoso *et al.*, 1992). En el norte de Nigeria se examinaron las materias fecales de 392 niños entre junio de 1986 y mayo de 1987, y se detectó la presencia de rotavirus en 27% de las muestras (Gomwalk *et al.*, 1993). La diferencia en la incidencia de diarrea por rotavirus entre los países industrializados y los países en desarrollo no siempre son aparentes. En un hospital de Saitama, Japón, de 665 especímenes de heces de niños hospitalizados con diarrea, 25,4% resultaron positivos para el grupo A de rotavirus humanos, mientras que en Delhi, India, de 288 niños hospitalizados con diarrea, 44 (15,3%) resultaron positivos.

En los países en vías de desarrollo de África, América Latina y Asia, cada año se presentan cientos de millones de casos de diarrea y de 5 a 10 millones de defunciones asociadas a esa causa. No obstante, todavía no se conoce bien el papel relativo de los rotavirus en la morbilidad, aunque se sabe que es un agente importante (Kapikian *et al.*, 1980). Según otras fuentes, 20 a 40% de las diarreas de los niños hasta 5 años de edad hospitalizados en los países tropicales se deben a rotavirus, mientras que la tasa sería de 40 a 60% en los países templados. En estudios realizados en comunidades de El Salvador y Guatemala, se demostró que entre 7 y 14% de todos los episodios de diarrea antes de los 3 años de edad se debían a rotavirus y que casi todos los niños padecían por lo menos un episodio de diarrea por rotavirus durante sus primeros tres años de vida (OPS, 1982). En otro estudio de niños diarreicos no hospitalizados que se llevó a cabo en Costa Rica durante varios años, los rotavirus fueron los agentes más comunes con una tasa de 45,3%; *Escherichia coli* enterotoxigénico ocupó el segundo lugar con 13,4% (Mata *et al.*, 1983).

La mayor incidencia de la enfermedad se observa en los meses fríos del invierno en los climas templados, y en la estación seca y fresca en los climas tropicales.

En una encuesta realizada en Washington, DC, las pruebas de inmunofluorescencia y fijación del complemento indicaron que 60% de los niños estaban infectados por el rotavirus al terminar el primer año de vida y que pocos se habían librado de padecer la infección al cumplir los 4 años (OPS, 1982).

Presentación en los animales. Desde el punto de vista económico, la diarrea neonatal de los animales domésticos es importante, tanto por su alta morbilidad como por su mortalidad. El gran número de agentes bacterianos y víricos que causan esa enfermedad y la frecuencia de infecciones mixtas hacen difícil establecer las tasas de incidencia por un solo agente etiológico. Muchas veces las infecciones bacterianas se superponen a las víricas y agravan el cuadro clínico.

De los estudios virológicos y serológicos se puede deducir que 90 a 100% de los lechones y terneros y 38% de los corderos adquieren la infección por rotavirus a una edad muy temprana. En lechones y terneros, la infección por rotavirus suele ser menos severa que las debidas a *E. coli* o coronavirus en términos de letalidad, aunque se conocen algunas epizootias que han causado hasta 90% de mortalidad (WHO, 1980). Es probable que las infecciones subclínicas sean muy frecuentes y se deban a la inmunidad pasiva que confiere el calostro de la madre o a cepas poco patógenas del virus (Woode, 1978).

En el Reino Unido se realizó un estudio de diarreas asociadas con rotavirus en rebaños lecheros y de carne: en todos ellos se encontró una historia de gastroenteritis enzoótica o esporádica y de brotes epizooticos. En las unidades de terneras alimentadas con leche en baldes, los brotes se produjeron casi siempre en forma explosiva y generalmente estuvieron confinados a grupos de terneras de 3 a 14 días que estaban en contacto entre ellas. En cambio, en bovinos de carne que estaban en pastoreo, los brotes se producían cuando las terneras tenían entre 4 y 6 semanas de vida; en el término de una semana la mayoría de las terneras tenían diarrea y también adquirían la infección los neonatos de 1 a 3 días (Woode, 1978). En la Argentina, se examinaron 33 establecimientos lecheros y se detectó rotavirus en 57,5%; el virus fue excretado por más de 50% de los terneros en 6 de los 33 rebaños lecheros; el rotavirus fue el agente más difundido en 36 rebaños de carne, pues fue detectado en 88,9% de los establecimientos y excretado por más de 50% de los terneros en la mitad de los rebaños. En 55,6% de los rebaños de carne y en 39,4% de los de leche estaban presentes *Rotavirus* y *Cryptosporidium*, y esos dos agentes más *Salmonella* fueron encontrados en 11,1% de los rebaños de carne y 3% de los de leche (Bellinzoni *et al.*, 1990).

En una encuesta serológica realizada en diferentes localidades del Japón, se encontró una tasa alta de reaccionantes a la prueba de fijación del complemento: más de 70% de los caballos, ovinos, cerdos, terneros, conejos y ratas estudiados resultaron positivos. Los títulos más altos se encontraron en sueros de ovinos, conejos y terneros (Takahashi *et al.*, 1979).

La enfermedad en el hombre. El período de incubación suele durar menos de dos días, pero puede prolongarse hasta siete días. Los pacientes presentan vómitos en la mayoría de los casos antes de que se manifieste una diarrea acuosa. En las heces se encuentran mucus en cerca de 25% de los casos, pero raramente sangre. Entre 30 y 50% de los pacientes tienen pirexia de nivel bajo, pero en algunos estudios clínicos se encontraron pacientes con fiebre de 39 °C o más. La enfermedad se prolonga cerca de una semana, y la eliminación del virus por las heces a veces continúa hasta 10 días; la máxima excreción vírica ocurre entre 2 y 5 días después del comienzo de la diarrea (Stals *et al.*, 1984). En los casos más severos, la deshidratación y el desequilibrio de electrolitos pueden provocar la defunción del niño. Las infecciones en neonatos y en adultos son asintomáticas.

En varios niños infectados se ha observado un síndrome de uremia hemolítica o coagulación intravascular diseminada. También se ha descrito una afección del tracto respiratorio en lactantes y niños pequeños y el síndrome de muerte súbita. En 2 de 5 niños con este síndrome se pudo identificar rotavirus en la tráquea y las heces; en los otros 3 niños solo en las heces (Yolken y Murphy, 1982).

Los rotavirus infectan y se replican en las células epiteliales absorbentes de las vellosidades del intestino delgado, y causan acortamiento de las vellosidades, proli-

feración de células crípticas e infiltración linfocítica de la lámina propia. Esos cambios indicarían que la diarrea podría tener relación con la disminución de la capacidad de absorción del intestino delgado.

El tratamiento consiste en la rehidratación y el restablecimiento del equilibrio de los electrólitos.

La enfermedad en los animales. En contraste con lo que sucede en el hombre, la enfermedad se presenta sobre todo en neonatos y animales jóvenes, aunque puede aparecer a cualquier edad. En animales gnotobióticos experimentalmente infectados, el período de incubación fue de 18 horas. La sintomatología abarca depresión, anorexia y diarrea. Solo se observaron vómitos en lechones. Si no intervienen otros microorganismos, la enfermedad suele ser afebril. Cuando la diarrea se prolonga, puede producirse deshidratación y muerte.

Los terneros gnotobióticos infectados experimentalmente con rotavirus tuvieron diarrea durante solamente 6 a 8 horas y luego se recuperaron. Al introducir una cepa invasora de *Escherichia coli* antes de inocular el virus, el cuadro resultó más grave y a menudo mortal. Es probable que la lesión epitelial del intestino delgado causada por el rotavirus permita la proliferación de otros microorganismos que complican el cuadro clínico. Para los animales afectados puede ser provechoso darles agua en lugar de leche durante 30 horas después del inicio de la diarrea. Asimismo, conviene suministrar antibióticos para contrarrestar las infecciones bacterianas concurrentes y soluciones de electrólitos con glucosa por vía bucal para combatir la deshidratación (Fenner *et al.*, 1993).

Fuente de infección y modo de transmisión. Aún no se ha aclarado por completo la epidemiología de la enfermedad. El virus es resistente y puede sobrevivir durante meses a temperatura ambiente en las heces. En consecuencia, la contaminación del ambiente puede ser una fuente de infección para los animales, dado que animales como los lechones y terneros pueden eliminar entre 10^7 y 10^{11} dosis infectantes por gramo de materia fecal durante 5 a 9 días (Woode, 1978). La infección neonatal nosocomial por rotavirus es muy común, causa epidemias o endemias de diarrea y también infecciones asintomáticas. En las casas cuna se han encontrado niños de 5 a 10 días de vida que eliminaban rotavirus (Holmes, 1979). Dada la alta incidencia de la enfermedad y la presentación de reinfecciones, es posible además que el virus se perpetúe mediante ese mecanismo (Gillespie y Timoney, 1981).

La transmisión sería por contacto directo o indirecto. En analogía con otras infecciones intestinales, todo parece indicar que tanto en el hombre como en los animales el modo de transmisión es fecal oral. Tanto en animales como en voluntarios humanos la administración del virus por vía oral resultó en infección. Hay también varias indicaciones de que algunos brotes de gastroenteritis en poblaciones humanas se debieron a la contaminación del agua corriente con rotavirus (Hopkins *et al.*, 1984). En muestras de agua potable de Egipto y México se encontraron partículas viables de rotavirus (OPS, 1982). Existe también la posibilidad de que el virus sea transmitido por aerosoles, como lo indicaría el hecho de la presencia de anticuerpos específicos IgA en las secreciones faríngeas de niños con diarrea y de antígeno vírico en las secreciones de niños con neumonía (Hermann y Blacklow, 1991; Stals *et al.*, 1984; Santosham *et al.*, 1983). Se examinaron por ELISA las secreciones nasofaríngeas de 30 niños de 9 meses a 12 años de edad y se detectó antígeno del rotavirus en 2 de ellos (Fragoso *et al.*, 1986). La diarrea por rotavirus en ratones lac-

tantes se pudo prevenir sobre todo mediante tapas con filtros en las cajas donde se los mantenía; en consecuencia, parecería que la transmisión aerógena es importante por lo menos en esos animales.

Los rotavirus no son estrictamente especie-específicos; en forma experimental se pudo comprobar la infección cruzada con los rotavirus humanos en varias especies animales y de una especie animal a otra. El hallazgo de serotipos comunes al hombre y a varias especies animales también parecería indicar que algunos serotipos pueden infectar a ambos (véase Etiología). En Inglaterra, se aisló de un niño un rotavirus que tenía una estrecha relación serológica con una cepa bovina, y se aisló de un lechón una cepa que estaba más relacionada con un rotavirus bovino que porcino (WHO, 1980). Aunque se desconoce en qué grado se producen naturalmente las infecciones cruzadas entre especies y cuál es el papel de los animales en la epidemiología de la enfermedad humana, se supone que no es importante.

Diagnóstico. En la enteritis de los niños, la eliminación más abundante del virus en las materias fecales se observa entre 3 y 5 días después del inicio de la enfermedad y es raro detectar el agente después de los 8 días. La presencia del virus puede comprobarse en extractos de materias fecales por microscopía electrónica. Se han perfeccionado otros métodos que no requieren equipos tan costosos para detectar el virus en las heces; por ejemplo, inmunoelectroosmoforesis, una prueba modificada de fijación del complemento, ELISA, eritroinmunoensayo y radioinmunoensayo. La prueba ELISA es la preferida para detectar el antígeno común de los rotavirus de la proteína VP6 de la cápside interna. Con esa prueba se puede diagnosticar en forma rápida la presencia de rotavirus del grupo 1 en las heces del hombre y de los animales. Con el empleo de sueros monoclonales, la técnica de ELISA permite serotipificar los rotavirus en las heces. La electroforesis en gel de poliacrilamida es otro método muy usado, especialmente en los países en desarrollo, tanto para el diagnóstico como para determinar el electroforotipo (Gómez y Grinstein, 1991); se encontró que esta prueba es más confiable que el ELISA para analizar muestras de recién nacidos, dado que este último método da una tasa alta de falsos positivos en esa población (Chen *et al.*, 1999). Una prueba sencilla que puede usarse en la práctica clínica es la de aglutinación de látex que se perfeccionó hace poco (Haikala *et al.*, 1983). La prueba de aglutinación de látex con partículas sensibilizadas con antisuero contra el virus es tan sensible como la microscopía electrónica, pero menos específica; se indica su uso como una prueba de tamizaje. Asimismo, se produjo un gran avance cuando se superaron las dificultades para aislar los rotavirus humanos en cultivos celulares: se pudieron cultivar esos virus en la línea celular estable MA 104, derivada de riñón embrionario de monos *rhesus* en presencia de tripsina (Sato *et al.*, 1981); también se pueden usar cultivos celulares de riñón de mono. Los métodos para aislar los virus humanos son de ejecución difícil y requieren mucho tiempo.

La presencia de anticuerpos se puede comprobar por varias técnicas, pero son de poca utilidad. Las pruebas de radioinmunoensayo y de inmunofluorescencia y el ELISA también se prestan para medir las inmunoglobulinas IgM, IgG e IgA. La prueba más empleada es el ELISA.

El diagnóstico de la diarrea por rotavirus de los animales puede hacerse por los mismos métodos. El virus se puede aislar en cultivos celulares desde hace un tiempo y es una tarea menos laboriosa que el cultivo de rotavirus humanos.

Para el diagnóstico de los grupos diferentes al A, es necesario recurrir a la microscopía electrónica con antisuero específico para cada grupo.

Control. El principal modo de transmisión es la vía fecal oral; en consecuencia, la prevención de la enfermedad en los niños debe basarse en la educación y la observación de las reglas básicas de higiene personal. Como en el caso de todas las enfermedades transmitidas por el agua o los alimentos, es importante promover el saneamiento ambiental. En varios estudios se observó que los lactantes alimentados con leche materna muestran una incidencia menor de la enfermedad que los alimentados con biberones. En el ambiente de los hospitales y las casas cuna, es esencial observar los principios de higiene. Los rotavirus tienen una relativa resistencia al cloro y a otros desinfectantes químicos comunes, pero se ha señalado que los tratamientos con 5 mM de ácido etilendiaminotetracético, glicoletileno, ácido clorhídrico, alcohol isopropílico, glutaraldehído, hexaclorofeno o iodopovidona son eficaces para destruir el virus. En los países en desarrollo, el verdadero problema que subyace a la mortalidad por cualquier tipo de diarrea es la desnutrición.

Puesto que en los animales la diarrea por rotavirus se presenta sobre todo durante los primeros días de vida, sin dar tiempo a inmunizarlos en forma activa, la atención de los investigadores se ha enfocado en la protección pasiva. La ingestión del calostro materno no siempre es suficiente para prevenir la enfermedad; para ser eficaz, el calostro debe poseer un título alto de anticuerpos, tal como se ha vuelto a demostrar en un ensayo de vacunación de las vacas con una vacuna de virus modificado con adyuvante incompleto de Freund (Saif *et al.*, 1983). Hay varias vacunas para bovinos y cerdos disponibles en el mercado: para los bovinos se usa una vacuna de virulencia atenuada que se administra por vía parenteral; para los cerdos se usan dos clases de vacunas, una inactivada y otra viva atenuada. La vacuna viva modificada se administra a las cerdas por vía oral entre 5 y 3 semanas antes de la parición y se repite una semana antes de la parición por vía intramuscular. La vacuna se administra también a los lechones lactantes entre 7 y 10 días antes del destete. La vacuna inactivada para cerdos se administra antes de la parición por vía intramuscular y a los lechones lactantes por vía intraparenteral (Paul y Lyoo, 1993). Estas vacunas aumentan los anticuerpos en el calostro y la leche de la vaca y de la cerda y también prolongan la excreción de anticuerpos. El principal anticuerpo protector es la IgA secretora del intestino. Se ha propuesto suministrar calostro como suplemento en la leche durante todo el período de riesgo.

En el hombre la situación es diferente porque la mayor incidencia de la enfermedad se produce después de los 5 ó 6 meses de vida, lo que da tiempo para realizar una inmunización activa. Las vacunas para uso humano están en etapa de desarrollo y evaluación. La vacuna bovina RIT 4237 fue retirada del mercado; la bovina WC-3 dio buenos resultados en ensayos realizados en los Estados Unidos y está siendo evaluada en otros países. Una vacuna elaborada con una cepa de rotavirus simio, la Rhesus MMU 18006 (o RRV-1), demostró buena protección en ensayos controlados en los Estados Unidos, Suecia y Venezuela, pero falló en otros ensayos en los Estados Unidos y Finlandia, probablemente porque se la confrontó con otro serotipo. Otro enfoque para elaborar una vacuna para uso humano fue utilizar la vacuna recombinante bovina WC-3, a la que se le incorporó un serotipo humano y está siendo evaluada, y la vacuna recombinante de simio y hombre. Los antígenos del VP-7 de los serotipos humanos 1 y 2 fueron incorporados en la vacuna simia Rhesus MMU 18006. En ensayos realizados en los Estados Unidos y Finlandia, se obtuvo una protección de 67% y 88%, respectivamente, contra el serotipo 1 de diarrea por rotavirus.

Bibliografía

- Avenidaño, L.F., S. Dubinovskiy, H.D. James, Jr. Comparación de la electroforesis del ARN vírico con el método de ELISA indirecto para el diagnóstico de infección por rotavirus humano. *Bol Oficina Sanit Panam* 97:1-7, 1984.
- Bellizoni, R.B., J. Blackhall, N.R. Terzolo *et al.* Microbiology of diarrhoea in young beef and dairy calves in Argentina. *Rev Argent Microbiol* 22:130-136, 1990a.
- Bellizoni, R.B., N.M. Mattion, D.O. Matson *et al.* Porcine rotaviruses antigenically related to human serotypes 1 and 2. *J Clin Microbiol* 28:633-636, 1990b.
- Bohl, E.H. Enteric viral infections as related to diarrhea in swine. En: Acres, S.D., ed. *Proceedings 3rd International Symposium Neonatal Diarrhea*. Saskatoon: University of Saskatchewan; 1980. [Citado en Hoshino *et al.*, 1983].
- Cardoso, D., R.M. Martins, E.W. Kitajima *et al.* Rotavirus e adenovirus em crianças de 0-5 anos hospitalizados com ou sem gastroenterite em Goiânia-GO, Brasil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 34:433-439, 1992.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Rotavirus surveillance: United States, 1989-1990. *MMWR Morb Mort Wkly Rep* 40:80-81, 87, 1991.
- Chasey, D., P. Davies. Atypical rotaviruses in pigs and cattle. *Vet Rec* 114:16-17, 1984.
- Chin, J., ed. *El control de las enfermedades transmisibles*. Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud; 2001. (Publicación Científica 581).
- Chen, Y., J. Zhao, L. Yan. [Comparison of three methods in detection of rotavirus infection in neonates.] *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi* 30;13(2):180-182, 1999.
- Cunliffe, N.A., W. Dove, J.E.G. Bunn, M.B. Ramadam, J.W.O. Nyangao, R.L. Riveron *et al.* Expanding global distribution of rotavirus serotype G9: Detection in Libya, Kenya, and Cuba. *Emerg Infect Diseases* 7(5):890-892, 2001.
- Davidson, G.P., R.F. Bishop, R.R. Townley, I.H. Holmes. Importance of a new virus in acute sporadic enteritis in children. *Lancet* 1:242-246, 1975.
- Espejo, R., P. Romero, E. Calderón, N. González. Diagnóstico de rotavirus por electroforesis del RNA viral. *Bol Med Hosp Infant Mex* 35:323-331, 1978.
- Fenner, F.J., E. Poul, J. Gibbs *et al.* *Veterinary virology*. 2nd ed. San Diego: Academic Press; 1993.
- Flewett, T.H., A.S. Bryden, H. Davies, G.N. Woode, J.C. Bridger, J.M. Derrick. Relation between viruses from acute gastroenteritis of children and newborn calves. *Lancet* 2:61-63, 1974.
- Flores, J., Y. Hoshino, E. Boeggeman, R. Purcell, R.M. Chanock, A.Z. Kapikian. Genetic relatedness among animal rotaviruses. *Arch Virol* 87:273-285, 1986.
- Fragoso, M., A. Kumar, D.L. Murray. Rotavirus in nasopharyngeal secretions of children with upper respiratory tract infections. *Diagn Microbiol Infect Dis* 4:87-88, 1986.
- Gaul, S.K., T.F. Simpson, G.N. Woode, R.W. Fulton. Antigenic relationships among some animal rotaviruses: virus neutralization in vitro and cross-protection in piglets. *J Clin Microbiol* 16:495-503, 1982.
- Gerna, G., A. Sarasini, S. Arista *et al.* Prevalence of human rotavirus serotypes in some European countries 1981-1988. *Scand J Infect Dis* 22:5-10, 1990.
- Gillespie, J.H., J.F. Timoney (Rev.). *Hagan and Bruner's infectious diseases of domestic animals: with reference to etiology, pathogenicity, immunity, epidemiology, diagnosis, and biologic therapy*. 7th ed. Ithaca: Comstock; 1981.
- Gómez, J.A., S. Grinstein. Rotavirus. En: Carballal, G., J.R. Oubiña, eds. *Virología médica*. Buenos Aires: El Ateneo; 1991.
- Gomwalk, N.E., N.J. Umoh, L.T. Gosham, A.A. Ahmad. Influence of climatic factors on rotavirus infection among children with acute gastroenteritis in Zaria, northern Nigeria. *J Trop Pediatr* 39:293-297, 1993.

- Haikala, O.J., J.O. Kokkonen, M.K. Leinoen, T. Nurmi, R. Mantyarvi, H.K. Sarkkinen. Rapid detection of rotavirus in stool by latex agglutination: comparison with radioimmunoassay and electron microscopy and clinical evaluation of the test. *J Med Virol* 11:91-97, 1983.
- Herrmann, J.E., N.R. Blacklow. Rotavirus. En: Mandell, G.L., R.G. Douglas, Jr., J.E. Bennett, eds. *Enfermedades infecciosas. Principios y práctica*. Vol. 1. 3.^a ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1991.
- Holmes, I.H. Viral gastroenteritis. *Progr Med Virol* 25:1-36, 1979.
- Hopkins, R.S., G.B. Gaspard, F.P. Williams, Jr., R.J. Karlin, G. Cukor, N.R. Blacklow. A community waterborne gastroenteritis outbreak: evidence for rotavirus as the agent. *Am J Public Health* 74:263-265, 1984.
- Hoshino, Y., R.G. Wyatt, H.B. Greenberg, A.R. Kalica, J. Flores, A.Z. Kapikian. Isolation, propagation, and characterization of a second equine rotavirus serotype. *Infect Immun* 41:1031-1037, 1983a.
- Hoshino, Y., R.G. Wyatt, H.B. Greenberg, A.R. Kalica, J. Flores, A.Z. Kapikian. Serological comparison of canine rotavirus with various simian and human rotaviruses by plaque reduction neutralization and haemagglutination inhibition tests. *Infect Immun* 41:169-173, 1983b.
- Kapikian, A.Z., H.W. Kim, R.G. Wyatt *et al.* Reoviruslike agent in stools: association with infantile diarrhea and development of serologic tests. *Science* 185:1049-1053, 1974.
- Kapikian, A.Z., R.G. Wyatt, H.B. Greenberg *et al.* Approaches to immunization of infants and young children against gastroenteritis due to rotaviruses. *Rev Infect Dis* 2:459-469, 1980.
- Kirkwood, C., N. Bogdanovic-Sakran, R. Clark, P. Masendycz, R. Bishop, G. Barnes. Report of the Australian Rotavirus Surveillance Program, 2001/2002. *Commun Dis Intell* 26(4):537-540, 2002.
- Lambert, J.P., D. Marissens, P. Marbehant, G. Zissis. Prevalence of subgroups 1, 2, and 3 rotaviruses in Belgian children suffering from acute diarrhea (1978-1981). *J Med Virol* 11:31-38, 1983.
- Mata, L., A. Simhon, R. Padilla *et al.* Diarrhea associated with rotaviruses, enterotoxigenic *Escherichia coli*, *Campylobacter*, and other agents in Costa Rican children, 1976-1981. *Am J Trop Med Hyg* 32:146-153, 1983.
- McNulty, M.S. Rotavirus infections. En: Calnek, B.W., H.J. Barnes, C.W. Beard, W.M. Reid, H.W. Yoder, Jr., eds. *Diseases of poultry*. 9th ed. Ames: Iowa State University Press; 1991.
- McNulty, M.S., G.M. Allan, D. Todd *et al.* Isolation of rotaviruses from turkeys and chickens: demonstration of distinct serotypes and RNA electropherotypes. *Avian Pathol* 9:363-375, 1980.
- Mebus, C.A., R.G. Wyatt, R.L. Sharpee *et al.* Diarrhea in gnotobiotic calves caused by the reovirus-like agent of human infantile gastroenteritis. *Infect Immun* 14:471-474, 1976.
- Middleton, P.J., M. Petric, M.T. Szymanski. Propagation of infantile gastroenteritis virus (orbi-group) in conventional and germfree piglets. *Infect Immun* 12:1276-1280, 1975.
- Much, D.H., I. Zajac. Purification and characterization of epizootic diarrhea of infant mice virus. *Infect Immun* 6:1019-1024, 1972.
- Murakami, Y., N. Nishioka, Y. Hashiguchi, C. Kuniyasu. Serotypes of bovine rotaviruses distinguished by serum neutralization. *Infect Immun* 40:851-855, 1983.
- Nakagomi, O., A. Ohshima, Y. Aboudy *et al.* Molecular identification by RNA-RNA hybridization of a human rotavirus that is closely related to rotaviruses of feline and canine origin. *J Clin Microbiol* 28:1198-1203, 1990.
- Nakagomi O., T. Nakagomi. Genetic diversity and similarity among mammalian rotaviruses in relation to interspecies transmission of rotavirus. *Arch Virol* 120:43-55, 1991.
- Newman, J.F.E., F. Porown, J.C. Bridger, G.N. Woode. Characterization of a rotavirus. 20b. *Nature* 258:631-633, 1975.
- Organización Panamericana de la Salud (OPS). Los rotavirus. *Bol Epidemiol* 3(5):12-15, 1982.

- Paul, P.S., Y.S. Lyoo. Immunogens of rotaviruses. *Vet Microbiol* 37:299-317, 1993.
- Plaza, A., S. Grinstein, G. Muchnik, M. Valvano, J. Gómez. Estudio clínico y epidemiológico de la diarrea por rotavirus en la infancia. *Arch Argent Ped* 80:289-308, 1982.
- Rodriguez, W.J., H.W. Kim, C.D. Brandt *et al.* Sequential enteric illnesses associated with different rotavirus serotypes. *Lancet* 2:37, 1978.
- Rotaviruses of man and animals [editorial]. *Lancet* 1:257-258, 1975.
- Saif, L.J., D.R. Redman, K.L. Smith, K.W. Theil. Passive immunity to bovine rotavirus in newborn calves fed colostrum supplements from immunized or non immunized cows. *Infect Immun* 41:1118-1131, 1983.
- Santosham, M., R.N. Yolken, E. Quiroz *et al.* Detection of rotavirus in respiratory secretions of children with pneumonia. *J Pediatr* 103:583-585, 1983.
- Sato, K., Y. Inaba, T. Shinozaki, R. Fujii, M. Matumoto. Isolation of human rotavirus in cell cultures: brief report. *Arch Virol* 69:155-160, 1981.
- Schroeder, B.A., J.E. Street, J. Kalmakoff, A.R. Bellamy. Sequence relationships between the genome segments of human and animal rotavirus strains. *J Virol* 43:379-385, 1982.
- Schwers, A., P. Hoyois, G. Chappuis, L. Dagenais, P.P. Pastoret. Propagation of bovine rotavirus by cats and dogs. *Ann Rech Vet* 13:303-308, 1982.
- Simhon, A. Virología de los rotavirus y epidemiología de la diarrea por rotavirus. *Bol Oficina Sanit Panam* 98:295-310, 1985.
- Spence, L. Rotavirus. En: Warren, K.S., A.A.F. Mahmoud, eds. *Tropical and geographical medicine*. New York: McGraw-Hill; 1984.
- Stair, E.L., M.B. Rhodes, R.G. White, C.A. Mebus. Neonatal calf diarrhea: purification and electron microscopy of a coronavirus-like agent. *Am J Vet Res* 33:1147-1156, 1972.
- Stals, F., F.J. Walther, C.A. Bruggeman. Faecal and pharyngeal shedding of rotavirus and rotavirus IgA in children with diarrhoea. *J Med Virol* 14:333-339, 1984.
- Steele, A.D., B. Ivanoff. Rotavirus strains circulating in Africa during 1996-1999; emergence of G9 strains and P[6] strains. *Vaccine* 17;21(5-6):361-367, 2003.
- Takahashi, E., Y. Inaba, K. Sato *et al.* Antibody to rotavirus in various animal species. *Natl Inst Anim Health Q* (Tokyo) 19:72-73, 1979.
- Torres-Medina, A., R.G. Wyatt, C.A. Mebus, N.R. Underdahl, A.Z. Kapikian. Diarrhea caused in gnotobiotic piglets by the reovirus-like agent of human infantile gastroenteritis. *J Infect Dis* 133:22-27, 1976.
- White, R.G., C.A. Mebus, M.J. Twiehaus. Incidence of herds infected with neonatal calf diarrhea virus (NCDV). *Vet Med Small Anim Clin* 65:487-490, 1970.
- Woode, G.N. Transmissible gastroenteritis of swine. *Vet Bull* 39:239-248, 1969.
- Woode, G.N. Epizootiology of bovine rotavirus infection. *Vet Rec* 103:44-46, 1978.
- Woode, G.N., J.C. Bridger, G. Hall, M.J. Dennis. The isolation of reovirus-like agent associated with diarrhea in colostrum-deprived calves in Great Britain. *Res Vet Sci* 16:102-105, 1974.
- Woode, G.N., J.C. Bridger. Viral enteritis of calves. *Vet Rec* 96:85-88, 1975.
- World Health Organization (WHO). Rotavirus and other viral diarrhoeas: WHO scientific working group. *Bull World Health Organ* 58:183-198, 1980.
- Yolken, R., M. Murphy. Sudden infant death syndrome associated with rotavirus infection. *J Med Virol* 10:291-296, 1982.
- Yolken, R.H., G.A. Losonsky, S. Vonderfecht, F. Leister, S.B. Wee. Antibody to human rotavirus in cow's milk. *N England J Med* 312:605-610, 1985.

HEPATITIS VÍRICAS DEL HOMBRE Y DE LOS PRIMATES NO HUMANOS

**CIE-10 B15 Hepatitis aguda tipo A; B16 Hepatitis aguda tipo B;
B17 Otras hepatitis virales agudas; B18 Hepatitis viral crónica;
B19 Hepatitis viral, sin otra especificación**

Se distinguen cinco agentes primarios diferentes de la hepatitis. Los virus se designan con las letras A, B, C, D y E. Aunque las hepatitis víricas constituyen un importante problema de salud pública, aquí solo corresponde tratarlas desde el punto de vista zoonótico o de su capacidad de transmisión entre el hombre y otros primates.¹

Sinonimia. Hepatitis vírica A: hepatitis epidémica, ictericia epidémica, hepatitis infecciosa; hepatitis vírica B: hepatitis sérica, hepatitis por antígeno de Australia; hepatitis vírica C: hepatitis no A y no B de transmisión parenteral (VHC-TP); hepatitis no A y no B postransfusional; hepatitis vírica D: agente delta, y hepatitis vírica E: hepatitis no A y no B de transmisión entérica (VHE-TE).

Etiología. Se ha podido caracterizar y clasificar el virus de la hepatitis A (VHA), de genoma ARN. Es un picornavirus que se asemeja mucho a los miembros del género *Enterovirus*, familia Picornaviridae (Gust *et al.*, 1983). El virus de la hepatitis B (VHB) es de genoma ADN y pertenece a la nueva familia Hepadnaviridae, junto con virus similares encontrados en monos tití, ardillas terrestres Beechey y patos pequinenses (Melnick, 1986). El virus de la hepatitis C (VHC), que pertenecía anteriormente al grupo de las hepatitis no A y no B, tiene las características de un flavivirus de genoma ARN monocatenario, de 30 a 50 nm de diámetro y envoltura lipídica. La transmisión del agente de las hepatitis B y C se produce por vía parenteral.

El virus de la hepatitis D (VHD) o hepatitis delta, necesita la coinfección del VHB para completar un ciclo de réplica. El VHD necesita el antígeno de superficie de hepatitis B (AgHBs) y lo obtiene del VHB, para sintetizar la proteína externa en la que encapsula su propio genoma. Hacia el interior de la partícula se encuentra la proteína del *core* (antígeno delta) que junto con el genoma ARN monocatenario forma la nucleocápside. El ARN del VHD no muestra hibridación con el ADN del VHB. Este agente puede hallarse en la coinfección aguda con el VHB o en la superinfección en portadores de VHB.

El virus de la hepatitis E (VHE), también está ubicado dentro del grupo de la hepatitis no A y no B pero se transmite por vía entérica. Se trata de un virus que aún fue poco caracterizado, pero se sabe que mide entre 32 y 34 nm de diámetro, es esférico, sin envoltura y de genoma ARN monocatenario. Es un virus muy lábil (Bradley, 1990).

Distribución geográfica. Los virus de las hepatitis A, B, C y D son de distribución mundial. En Argelia, China, India, Libia, Myanmar, Nepal, Pakistán, Somalia y la antigua Unión Soviética, ha habido epidemias cuyo agente fue el VHE. La tasa de ataque es mayor en los adultos jóvenes que en las otras edades. La mayoría de

¹ Para mayor información se puede consultar Oubiña y Fay (1991) y Benenson (1992).

las epidemias ha tenido origen hídrico, pero también hubo brotes y casos esporádicos cuyo origen no se pudo determinar.

Presentación de casos zoonóticos. Desde el primer brote, que se presentó en 1958–1960 en una base de la fuerza aérea de los Estados Unidos de América, en ese país hubo más de 200 casos humanos cuya infección estaba relacionada con primates no humanos. Solo se observaron dos casos secundarios en dos brotes separados (Deinhardt, 1976). Es probable que todos estos casos se debieran al VHA y que los chimpancés hayan sido la principal especie implicada, aunque también se consideraron otras especies de primates no humanos.

Se realizaron varias encuestas para determinar la prevalencia del VHA y el VHB en primates no humanos. En chimpancés cautivos se advirtió una prevalencia de anticuerpos para el VHB (anti-HB) que aumenta con la edad y que, en animales mayores de 10 años, puede ser superior a 80%. En chimpancés capturados en la selva, hasta 25% tenían esos anticuerpos cuando fueron examinados algunas semanas o meses después de su arribo a destino. Se ha encontrado que 10 de los 26 chimpancés que mantenía un distribuidor en África ya eran positivos al AgHBs.² Esos hallazgos indican que la infección pudo haber ocurrido por transmisión humana poco tiempo después de la captura, pero no se descarta la posibilidad de que el VHB se manifieste naturalmente en esos primates (Deinhardt, 1976). En un centro de primates de los Estados Unidos, se examinaron los sueros de siete especies de primates no humanos y del personal del centro. Se halló que 2,4% de los 82 sueros de chimpancés y 1,6% de los 62 sueros humanos eran AgHBs positivos, y 29,9% de los chimpancés, 36,2% de los babuinos (*Papio cynocephalus*), 5% de los monos ardilla (*Saimiri sciureus*) y 11,3% del personal del centro tenían anticuerpos para el antígeno de superficie del VHB (Eichberg y Kalter, 1980). En un zoológico de Londres se halló que 5 de 9 chimpancés eran portadores del VHB y que los 4 restantes tenían anticuerpos. Tres de los portadores nacieron en el zoológico y eran hijos de una madre o padre portador, de modo que podría haber ocurrido una transmisión perinatal, tal como la que sucede en el hombre (Zuckerman *et al.*, 1978). Con respecto a la prevalencia de anticuerpos para el VHA en el centro de primates antes mencionado, la tasa fue aún más alta y aumentó el número de especies reaccionantes. En Panamá, de 145 monos lechuza (*Aotus trivirgatus*) recientemente capturados, solo se encontraron 2 con anticuerpos, pero casi todos presentaron una reacción serológica después de 100 días de permanencia en la colonia del instituto científico (Lemon *et al.*, 1982). En Sudáfrica se examinaron sueros de 13 especies de primates no humanos mantenidos en cautividad y se detectaron anticuerpos para el VHA en 7 especies. Cuatro ejemplares de babuinos (*Papio ursinus*) examinados serológicamente cuatro semanas después de su captura tenían anticuerpos IgG, lo que sugiere que la infección pudo haberse originado antes de la captura. Se han encontrado anticuerpos para el VHA en primates no humanos recién capturados en áreas geográficas muy separadas, desde Malasia hasta Sudáfrica; esto hace pensar que en la selva puede haber focos de infección por el VHA u otro virus similar (Deinhardt y Deinhardt, 1984). Para demostrar que los monos pueden realmente estar infectados en la naturaleza antes de entrar en contacto

² Antígeno de superficie de HB que puede detectarse en el suero del hombre desde varias semanas antes de la aparición de los síntomas hasta días o meses después, y que persiste en las infecciones crónicas.

con el hombre, se procedió a la captura de monos cinomolgos (*Macaca fascicularis*) que habitaban en lugares remotos de Malasia, alejados del hombre, y se los sometió a examen serológico dentro de los tres primeros días de la captura.³ Hubo 2 grupos, uno de 54 monos capturados en la profundidad de la selva primaria y otro de 52 monos capturados en los límites de una plantación de palmas de aceite. El examen por radioinmunoensayo detectó anticuerpos contra el VHA en 18 de los 54 animales del primer grupo y en 6 de los 52 animales del segundo grupo. Estos resultados indican que podría existir un ciclo silvestre del VHA (Burke y Heisey, 1984). Tomando como base el peso de los animales, los autores sostienen que a los 3–4 años de edad la seroprevalencia alcanza a 50% de los monos de la selva. Otros investigadores (Smith *et al.*, 1980; *Lancet*, 1981) comprobaron también la existencia de hepatitis A en monos infectados en la naturaleza.

El virus aislado en Panamá de un mono lechuza (*Aotus trivirgatus*) recién capturado y de otros monos, es antigénicamente indistinguible de la cepa humana de referencia MS-1 del virus A, pero muestra un crecimiento más rápido tanto en los monos como en los cultivos de células de mono. Asimismo, ambos virus se mostraron semejantes en estudios de neutralización cruzada y ensayos preliminares con anticuerpos monoclonales (Lemon y Binn, 1983). Sin embargo, se ha demostrado que existe heterogeneidad genómica del VHA entre las cepas humanas y las de monos (Lemon *et al.*, 1987; Brown *et al.*, 1989).

La enfermedad en el hombre. Cuando está asociada a primates no humanos, por lo general la infección es leve, de corta duración, y no se distingue clínicamente de la hepatitis A que suele adquirirse por contacto con personas infectadas o por ingestión de agua o alimentos contaminados. El período de incubación dura entre 3 y 6 semanas y es más corto que el de la hepatitis B o hepatitis sérica, que dura un promedio de 60 a 90 días. La enfermedad se instala en forma brusca, con fiebre, náuseas y anorexia. El enfermo puede o no presentar ictericia. En algunas personas, la enfermedad solo se identificó mediante pruebas de función hepática. No se han registrado defunciones.

La enfermedad en los animales. Por lo que sabe, los únicos animales que se infectan de modo natural son los primates no humanos. En general, la infección es clínicamente inaparente. En los casos de síntomas clínicos con afección hepática, se pensó que podrían haber sido ocasionados por una enfermedad intercurrente.

En un brote con 5 casos humanos en Pennsylvania, Estados Unidos, el suero del chimpancé que lo causó tenía 85 UI (normal: de 0 a 15 UI) de transaminasa glutámica oxaloacética y 2 mg/dL de bilirrubina (normal: de 0,1 a 0,5 mg/dL).

Después de conocerse la transmisión natural de la infección de primates no humanos a humanos y comprobar que era bioquímica e histológicamente similar a la que ocurre en el hombre, se renovaron los esfuerzos para utilizar a esos animales como modelos. Como consecuencia, se produjo un gran avance en el conocimiento de las hepatitis víricas del hombre. Los animales que más se usan en los estudios son las marmosetas y, de estas, *Sanguinus mystax* parece ser la especie más susceptible. La infección en marmosetas se puede transmitir regularmente en serie, tanto por vía parenteral como oral. Algunos ejemplares de *S. mystax* infectados en forma experi-

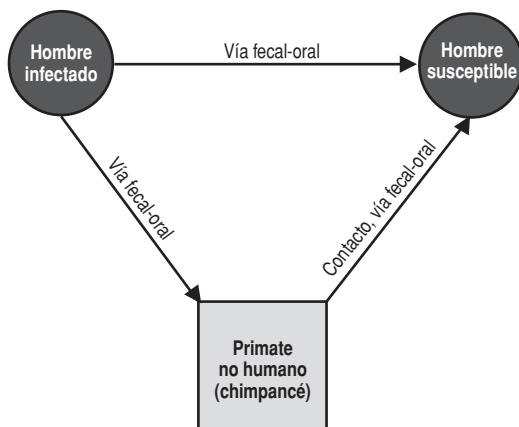
³ En los chimpancés infectados experimentalmente se detectan anticuerpos recién a los 16 días de la exposición (Cohen *et al.*, 1989).

mental manifiestan una enfermedad clínica y aún muerte por insuficiencia hepática aguda, pero en general se recuperan; no se ha hallado hepatitis crónica o cirrosis en estos animales (Deinhardt, 1976).

Fuente de infección y modo de transmisión (figura 29). Es probable que todas las infecciones humanas por contacto estrecho con primates no humanos se hayan debido al VHA. De 173 casos humanos que tuvieron contacto con una sola especie de esos animales, 151 contrajeron la enfermedad de chimpancé y los 22 restantes, de otros simios. Casi todos los casos se originaron por contacto con animales de poca edad y de reciente importación, cuando suelen requerir cuidados humanos más asiduos. Ninguna infección humana fue ocasionada por animales mantenidos en cautiverio por más de seis meses. Los casos se presentaron entre el personal de institutos de investigación, centros de primates, zoológicos, personas que se ocupan de la importación de simios y, a veces, en algunas familias que adquirieron monos y los mantuvieron en sus casas.

La vía de infección es fecal-oral. Puesto que los chimpancés acostumbran a manipular sus heces e incluso las ingieren, el hombre tiene amplia oportunidad de infectarse por contacto con las manos, boca y piel de esos primates. Los primates no humanos adquieren la enfermedad de sus congéneres cuando habitan en la selva; de otros monos y del hombre cuando están cautivos. Cuando se introducen animales infectados en una colonia, la infección se propaga entre los simios. La infección va en ambas direcciones del hombre al animal, del animal al hombre y del animal al animal. La fuente más importante de infección para el hombre es el hombre, que es el reservorio principal en las comunidades humanas. En África es una práctica común capturar chimpancés de corta edad y alojarlos en las casas, en donde permanecen en estrecho contacto con la gente. Por otra parte, muchos de ellos se acercan a las viviendas humanas en busca de alimentos en las parcelas cultivadas y, por tanto, también es posible que se infecten con desperdicios contaminados. Además,

**Figura 29. Hepatitis A transmitida por primates no humanos.
Probable ciclo de transmisión.**



los acopiadores inoculan algunos animales con suero humano con el supuesto fin de protegerlos contra enfermedades del hombre, y esto podría explicar su infección por el VHB.

En la investigación realizada en la colonia de *Aotus trivirgatus* de Panamá (Lemon *et al.*, 1982), se pudo comprobar la presencia del VHA en las heces de la mayoría de los monos infectados con anterioridad a la aparición de anticuerpos. Los virus no se pudieron distinguir antigénicamente de los de la HA humana. Por otra parte, parecería que las diferencias genéticas, pero no antigénicas, entre los virus de los monos y los del hombre, no constituyen una barrera para la infección interespecie del VHA humano.

En cuanto al hecho de que en la infección humana por el VHA asociada a primates no humanos estén implicados sobre todo los chimpancés, se explicaría porque están en contacto más estrecho con el hombre que otros animales, especialmente los animales más jóvenes. En varias ocasiones se comprobó que la infección puede ser transmitida al hombre por otros monos.

A pesar de la alta seroprevalencia del VHB en primates no humanos, no existen casos documentados de su transmisión al hombre. En el zoológico de Londres, si bien hubo chimpancés con altos títulos serológicos posiblemente causados por el VHB, no se presentaron casos humanos. Esto podría explicarse quizás por la falta de contacto prolongado entre el personal y los chimpancés, una condición que parece necesaria para la transmisión no parenteral de la hepatitis B al hombre (Kessler *et al.*, 1982). Al respecto, conviene recordar que el VHB suele transmitirse por medio de transfusiones, jeringas contaminadas que se reutilizan y exposición a sangre infectada. La transmisión vertical de VHB de la madre al hijo resulta importante en el hombre, pero tal cosa no fue comprobada en los monos. El hecho de que todavía no se haya detectado el antígeno de superficie de la hepatitis B, hace dudar de la infección natural del VHB en los primates no humanos. El virus no es transmitido por vía fecal-oral como sucede con el VHA.

Papel de los animales en la epidemiología. La participación de los primates no humanos en la epidemiología de la hepatitis humana es mínima. El hombre es el reservorio principal de los virus y los primates no humanos inciden muy poco en la infección humana.

La verdadera importancia de haberse comprobado la infección natural en esos animales y su transmisión al hombre radicó en su uso posterior como modelos para la enfermedad humana, con lo que se logró un gran avance en el conocimiento de las hepatitis.

Diagnóstico. Los casos humanos de hepatitis contraída de primates no humanos se han clasificado como hepatitis A y diferenciado de la hepatitis B, sobre la base del período más corto de incubación y de los resultados invariablemente negativos de las pruebas para el antígeno superficial de la hepatitis B o "antígeno australiano". Ese hecho contradice algunos resultados anteriores. El diagnóstico específico de la hepatitis A se puede efectuar por la comprobación de la presencia de partículas del virus o de antígenos específicos (AgHA) en las heces, y por la comprobación del aumento del título y la detección de anticuerpos anti-VHA de la clase IgM (anti-VAH IgM). La última prueba constituye el método de selección (Deinhardt y Gust, 1983). El ensayo de inmunosorción enzimática (ELISA) es actualmente la prueba preferida y permite detectar los anticuerpos como antígenos víricos. Los anticuerpos IgM

específicos se pueden detectar durante los 4 a 6 meses posteriores al comienzo de la enfermedad. Se han establecido distintas asociaciones de marcadores serológicos del VHB para indicar el grado de infectividad de la sangre o de la inmunidad adquirida (Deinhardt y Gust, 1983). Con un ELISA elaborado para un antígeno relacionado con la hepatitis no A y no B, se pudo infectar a un chimpancé con el suero de un paciente que contenía ese antígeno (Duermeyer *et al.*, 1983).

Control. Para prevenir la transmisión de la hepatitis A de los primates no humanos al hombre se recomiendan las siguientes medidas: a) higiene personal y uso de ropa protectora cuando se manejan primates o sus excretas; b) administración de dosis profilácticas de inmunoglobulina a las personas que están en contacto continuo o frecuente con simios jóvenes de importación reciente, en especial chimpancés, y c) limitación del número de personas asignadas a la atención de primates no humanos de importación reciente.

Un laboratorio comercial desarrolló una vacuna contra la hepatitis A en colaboración con los hospitales Johns Hopkins de los Estados Unidos y Hadassa de Israel. La vacuna se mostró muy eficaz en un estudio doble ciego de 1.000 niños realizado en Nueva York, Estados Unidos (Hoffman, 1991).

Bibliografía

Benenson, A.S., ed. *El control de las enfermedades transmisibles en el hombre. Decimoquinta edición, 1992. Informe Oficial de la Asociación Estadounidense de Salud Pública.* Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud; 1992. (Publicación Científica 538).

Bradley, D.W. Hepatitis non-A, non-B viruses become identified as hepatitis C and E viruses. *Prog Med Virol* 37:101-135, 1990.

Brown, E.A., R.W. Jansen, S.M. Lemon. Characterization of a simian hepatitis A virus (HAV): antigenic and genetic comparison with human HAV. *J Virol* 63:4932-4937, 1989.

Burke, D.S., G.B. Heisey. Wild Malaysian cynomolgus monkeys are exposed to hepatitis A virus. *Am J Trop Med Hyg* 33:940-944, 1984.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Hepatitis surveillance.* Atlanta: CDC; 1972. (Report 34)

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Hepatitis surveillance.* Atlanta: CDC; 1973. (Report 35)

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Nonhuman primate-associated hepatitis: Pennsylvania. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 24:115, 1975.

Cohen, J.L., S. Feinstone, R.H. Purcell. Hepatitis A virus infection in a chimpanzee: duration of viremia and detection of virus in saliva and throat swabs. *J Infect Dis* 160:887-890, 1989

Deinhardt, F. Hepatitis in primates. *Adv Virus Res* 20:113-157, 1976.

Deinhardt, F., I.D. Gust. L'hépatite virale. *Bull World Health Organ* 61:199-232, 1983.

Deinhardt, F., J.B. Deinhardt. Animal models. En: Gerety, R.J., ed. *Hepatitis A.* New York: Academic Press; 1984.

Duermeyer, W., R. Stute, J.A. Hellings. An enzyme-linked immunosorbent assay for an antigen related to non-A, non-B hepatitis and its antibody: partial characterization of the antigen and chimpanzee transmission. *J Med Virol* 11:11-21, 1983.

Eichberg, J.W., S.S. Kalter. Hepatitis A and B: serologic survey of human and nonhuman primate sera. *Lab Anim Sci* 30:541-543, 1980.

Feinstone, S.M., A.Z. Kapikian, R.H. Purcell. Hepatitis A: detection by immune electron microscopy of a virus like antigen associated with acute illness. *Science* 182:1026-1028, 1973.

- Gust, I.D., A.G. Coulepis, S.M. Feinstone *et al.* Taxonomic classification of hepatitis A virus. *Intervirology* 20:1-7, 1983.
- Held, J. The public health implications of nonhuman primates in the transmission of hepatitis to man. *Proc Annu Meet Am Vet Med Assoc* 100:183-185, 1963.
- Hepatitis A virus in primates outside captivity [letter]. *Lancet* 2:928-929, 1981.
- Hoffman, M. Hepatitis A vaccine shows promise. *Science* 254:1581-1582, 1991.
- Hollinger, F.B., D.W. Bradley, J.E. Maynard, G.R. Dreesman, J.L. Melnick. Detection of hepatitis A viral antigen by radioimmunoassay. *J Immunol* 115:1464-1466, 1975.
- Kessler, H., K.N. Tsiquaye, H. Smith, D.M. Jones, A.J. Zuckerman. Hepatitis A and B at the London Zoo. *J Infect* 4:63-67, 1982.
- Kissling, R.E. Simian hepatitis. En: Hubbert, W.T., W.F. McCulloch, P.R. Schnurrenberger, eds. *Diseases transmitted from animals to man*. 6th ed. Springfield: Thomas; 1975.
- Lemon, S.M., J.W. LeDuc, L.N. Binn, A. Escajadillo, K.G. Ishak. Transmission of hepatitis A virus among recently captured Panamanian owl monkeys. *J Med Virol* 10:25-36, 1982.
- Lemon, S.M., L.N. Binn. Antigenic relatedness of two strains of hepatitis A determined by cross-neutralization. *Infect Immun* 42:418-420, 1983.
- Lemon, S.M., S.F. Chao, R.W. Jansen, L.N. Binn, J.W. LeDuc. Genomic heterogeneity among human and nonhuman strains of hepatitis A virus. *J Virol* 61:735-742, 1987.
- Melnick, J.L. Classification of hepatitis A virus as enterovirus type 72 and of hepatitis B virus as hepadnavirus type 1. *Intervirology* 18:105-106, 1986.
- Neefe, J.R., E.N. Willey. Hepatitis viral. En: Top, F.H., P.F. Wehrle, eds. *Communicable and infectious diseases*. 7th ed. St. Louis: Mosby; 1972.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). *Hepatitis vírica. Informe de un Grupo Científico de la OMS*. Ginebra: OMS; 1973. (Serie de Informes Técnicos 513).
- Oubiña, J.R., O.H. Fay. Virus de hepatitis A, B, C, D y E. En: Carbballal, G., J.R. Oubiña, eds. *Virología médica*. Buenos Aires: El Ateneo; 1991.
- Pattison, C.P., J.E. Maynard. Subhuman primate-associated hepatitis. *J Infect Dis* 132:478, 1975.
- Smith, M.S., P.J. Swanepoel, M. Bootsma. Hepatitis A in non-human primates in nature. *Lancet* 2:1241-1242, 1980.
- Zuckerman, A.J., A. Thornton, C.R. Howard, K.N. Tsiquaye, D.M. Jones, M.R. Brambell. Hepatitis B outbreak among chimpanzees at the London Zoo. *Lancet* 2:652-654, 1978.

HERPES SIMPLE (TIPO 1)

CIE-10 B00.1 Dermatitis vesicular herpética

Sinonimia. Herpes simplex, *Herpesvirus hominis*, *herpesvirus humanos* (tipos 1 y 2).

Etiología. El virus del herpes simple (VHS) pertenece a la subfamilia de Alpha-herpesvirinae, familia Herpesviridae. El genoma de los virus de esta familia es de ADN bicatenario, ubicado en el centro de la nucleocápside de simetría icosaédrica. El virión tiene un diámetro de 180 a 200 nm y una envoltura de lípidos y proteínas. Hay dos tipos de herpes simple, el 1 y el 2. Ambos tienen un antígeno común que

causa reacciones serológicas cruzadas, y se los puede diferenciar por la prueba de neutralización e inmunofluorescencia. Desde el punto de vista epidemiológico difieren por la vía de transmisión: el tipo VHS1 se transmite por vía oral, el tipo VHS2 por vía venérea. Al comparar mediante un radioinmunoensayo (RIA) a ambos tipos de VHS con cuatro diferentes herpes virus de monos, entre ellos *Herpesvirus simiae*, se demostró la presencia de determinantes antigénicos compartidos por los seis virus. El grado relativo de reactividad cruzada fue establecido por un RIA competitivo. VHS1 y VHS2 son los que están más relacionados entre sí, mientras que *Herpesvirus simiae* está muy relacionado con el VHS1 (Hilliard *et al.*, 1989). También se pudo establecer el estrecho parentesco por hibridación de los ADN.

El VHS1 puede diferenciarse del VHS2 por varios caracteres, además de los epidemiológicos y clínicos; entre ellos, el tamaño de las pústulas en la membrana corioalantoidea, y la sensibilidad a la heparina y a la temperatura de 40 °C. El VHS1 forma pústulas pequeñas y es sensible a la heparina y a la temperatura de 40 °C. Un método importante de diferenciación es el análisis por endonucleasas de restricción.

Una característica de los alfa herpesvirus es la latencia.

Distribución geográfica. Mundial.

Presentación en el hombre. Se estima que entre 70 y 90% de la población adulta tiene anticuerpos para el virus de herpes simple. La seroprevalencia es más alta en las clases económicas más bajas.

Presentación en los animales. La infección de los animales, con una posible excepción, se debe al VHS1. Se registraron dos brotes en monos lechuza *Aotus trivirgatus*, enviados desde América del Sur a los Estados Unidos de América. Uno de los grupos se reunió en Barranquilla, Colombia, y el otro en Iquitos, Perú. Otro brote epizootico se manifestó en una colonia de 84 gibones de mano blanca (*Hylobates lar*) esplenectomizados. La enfermedad afectó a 6 animales: 3 presentaban áreas escoriadas en la comisura de los labios; los otros 3 presentaban pequeñas vesículas que se ulceraron rápidamente y se volvieron necróticas. De los 6 gibones, 4 murieron de encefalitis, con signos de ataxia, convulsiones, parálisis de la lengua y de los músculos de deglución y una parálisis progresiva descendente con desenlace mortal. El VHS fue aislado de 3 animales. De los 84 gibones de la colonia, en 16 se encontraron anticuerpos neutralizantes para VHS (Smith *et al.*, 1969). El virus también se aisló de zorrinos y lémures naturalmente infectados (Emmons, 1983) y en musarañas arborícolas (*Tupaia glis*) procedentes de Tailandia y remitidas a los Estados Unidos (McClure *et al.*, 1972). De un grupo de 6 chimpancés (2 *Pan troglodytes*) y 4 chimpancés pigmeos (*Pan paniscus*), en un animal de cada especie se observaron lesiones típicas del herpes sobre los órganos genitales externos: en el macho *Pan troglodytes* de 6 años, se encontró un área pustulovesiculosa en el pene, y en la hembra *P. paniscus* se observaron lesiones en el pliegue labial interno, con ulceración y formación de pustulovesículas. El primer animal desarrolló también algunas vesículas gingivales y linguales. Los autores (McClure *et al.*, 1980) atribuyeron la infección al VHS2. El origen primario de la infección no se pudo determinar, pero se supone que fue por contacto humano.

La enfermedad en el hombre. El período de incubación es de 2 a 12 días. La infección primaria se presenta sobre todo en la primera infancia y suele ser asintomática. Se estima que solo hay manifestaciones clínicas en alrededor de 10% de las primoin-

fecciones. En tal caso, la enfermedad se presenta como una gingivoestomatitis herpética aguda, con una reacción sistémica de gravedad variable. Las vesículas se desarrollan en la faringe y la boca; aquellas se abren pronto y pueden aparecer más vesículas en la lengua, el paladar blando, los labios y las mejillas. Cuando la puerta de entrada del virus es por los ojos, se presenta un cuadro de conjuntivitis y blefaritis. En los adolescentes es más común la faringitis con lesiones vesiculares. Se puede presentar también queratoconjuntivitis y, raramente, meningoencefalitis. En los recién nacidos se ha observado una infección generalizada mortal (herpes simple congénito) (Benenson, 1992), que se atribuye a la inmadurez del sistema inmunitario.

La infección por el VHS se caracteriza por su latencia. Después de la infección primaria y la formación de anticuerpos, el virus o su genoma persisten toda la vida en un área anatómica circunscrita, integrada por una neurona ganglionar de nervios sensitivos, entre otros elementos. La infección latente se localiza frecuentemente en los ganglios del trigémino, los sacros y los vagos (Hirsch, 1991), y puede reactivarse y originar repetidos ataques, generalmente con la forma de herpes labial (“vesículas febriles”) sin reacción sistémica. La reactivación coincide generalmente con enfermedades intercurrentes, inmunosupresión, cambios fisiológicos y otros factores debilitantes. Los anticuerpos no interfieren con la reactivación.

El tratamiento en el caso de una infección oftálmica consiste en la aplicación de una pomada en base a vidarabina. En los casos de afección del sistema nervioso central se administra aciclovir por vía endovenosa.

La enfermedad en los animales. La infección en los dos grupos de monos lechuza antes mencionados se caracterizó por una enfermedad generalizada y altamente mortal, que se inició con conjuntivitis, coriza y letargia, y por un curso de solo 4 a 7 días desde la aparición de los síntomas hasta la defunción. En la autopsia se encontraron placas necróticas y úlceras sobre la lengua (aunque no en todos los animales), focos necróticos en el hígado, aumento de volumen en las glándulas suprarrenales con la región cortical jaspeada, y petequias en los ganglios linfáticos.

El cuadro clínico en los gibones se caracterizó por lesiones cutáneas y encefalitis (véase Presentación en los animales).

Fuente de infección y modo de transmisión. El hombre es el reservorio natural del virus. El modo más importante de la transmisión de hombre a hombre consiste en el contacto directo con la saliva de portadores. El virus puede aislarse de la saliva de adultos asintomáticos.

Es probable que la transmisión de la infección a los monos lechuza y otros animales se haya originado por contacto con portadores humanos.

La relación entre el virus y el huésped se caracteriza por la benignidad de la infección por VHS en su huésped habitual, el hombre, y por una enfermedad altamente mortal en un huésped accidental como el mono lechuza o el gibón. La misma analogía existe con respecto a la infección por *Herpesvirus simiae* en su reservorio natural, el mono rhesus, en el que transcurre en forma leve o asintomática, mientras que es altamente letal en el huésped accidental, el hombre.

Diagnóstico. Puede confirmarse por aislamiento del virus de las vesículas o la saliva en cultivos celulares. El virus tiene un efecto citopático con formación de células gigantes multinucleadas e inclusiones intranucleares. El diagnóstico se puede hacer también con el material patológico por medio de la prueba de inmunofluores-

cencia directa o por microscopia electrónica para visualizar las partículas virales (Berría, 1991). Si se constata un aumento del nivel de anticuerpos específicos, puede ser de utilidad la prueba de seroneutralización. La comprobación de anticuerpos IgM sugiere una infección primaria. La reacción en cadena de la polimerasa también sirve para diagnosticar la infección por VHS.

Control. Es importante que las personas que adolecen de lesiones herpéticas se mantengan alejadas de los niños recién nacidos y de los individuos inmunodeficientes. Hasta ahora no se dispone de vacunas eficaces. Tampoco se dispone de medidas prácticas para prevenir la transmisión de la infección del hombre a los monos.

Bibliografía

Benenson, A.S., ed. *El control de las enfermedades transmisibles en el hombre. Decimoquinta edición, 1992. Informe Oficial de la Asociación Estadounidense de Salud Pública.* Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud; 1992. (Publicación Científica 538).

Berría, M.I. Familia Herpetoviridae. En: Carballal, G., J.R. Oubiña, eds. *Virología médica.* Buenos Aires: El Ateneo; 1991.

Emmons, R.W. Earlier reports dealing with *Herpesvirus hominis* [letter]. *J Am Vet Med Assoc* 182:764, 1983.

Hilliard, J.K., D. Black, R. Eberle. Simian alphaherpesviruses and their relation to the human herpes simplex viruses. *Arch Virol* 109:83-102, 1989.

Hirsch, M.S. Virus herpes simplex. En: Mandell, G.L., R.G. Douglas, Jr., J.E. Bennett., eds. *Enfermedades infecciosas. Principios y práctica.* Vol. 1. 3a. ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1991.

McClure, H.M., M.E. Keeling, B. Olberding, R.D. Hunt, L.V. Melendez. Natural *Herpesvirus hominis* infection of tree shrews (*Tupaia glis*). *Lab Anim Sci* 22:517-521, 1972.

McClure, H.M., R.B. Swenson, S.S. Kalter, T.L. Lester. Natural genital *Herpesvirus hominis* infection in chimpanzees (*Pan troglodytes* and *Pan paniscus*). *Lab Anim Sci* 30:895-901, 1980.

Melendez, L.V., C. Espana, R.D. Hunt, M.D. Daniel, F.G. Garcia. Natural herpes simplex infection in the owl monkey (*Aotus trivirgatus*). *Lab Anim Care* 19:38-45, 1969.

Smith, P.C., T.M. Yuill, R.D. Buchanan, J.S. Stanton, V. Chaicumpa. The gibbon (*Hylobates lar*): A new primate host for *Herpesvirus hominis*. I. A natural epizootic in a laboratory colony. *J Infect Dis* 120:292-297, 1969.

HERPESVIRUS SIMIAE

CIE-10 B00.4 Encefalitis herpética

Sinonimia. Infección por virus B, enfermedad símica B.

Etiología. *Herpesvirus simiae*, denominado también *Herpesvirus B*. Para más detalles sobre las propiedades de la subfamilia Alphaherpesvirinae, véase el capítulo sobre herpes simple.

Distribución geográfica. La infección se presenta de modo natural entre los primates del género *Macaca* en Asia. En la India se ha observado que la incidencia de la enfermedad aumenta durante y después de la estación del monzón. De los monos verdes de África (*Cercopithecus aethiops*) y de los babuinos (*Papio* spp.) se aisló un virus herpético antigénicamente muy relacionado, el SA-8. El *Herpesvirus simiae* no se presenta de modo natural en las selvas de América. Los primates de otros géneros pueden adquirir la infección por contacto cuando se los reúne con monos infectados del género *Macaca* en los centros de investigación o de producción de materiales biológicos.

Presentación en el hombre. Es rara pero altamente letal. Desde que el virus se aisló por primera vez en 1934, se identificaron más de 25 casos. La enfermedad se presentó en personas que manipulaban monos o sus tejidos en los centros de investigación o de producción de vacunas. La incidencia más alta se registró en 1957, a raíz del aumento en el uso de monos rhesus para la producción de vacunas contra la poliomielitis. Esos monos se han sustituido en gran parte por monos verdes africanos. Después de 1973 no ocurrieron más casos hasta 1987, cuando aparecieron tres casos consecutivos en el mes de marzo en personas que cuidaban a los monos en un instituto de la Marina de los Estados Unidos de América en Pensacola, Florida (Holmes *et al.*, 1990); un cuarto caso se presentó en la esposa de una de las tres personas que cuidaban a los monos. En 1989 se presentaron dos casos humanos, uno de ellos fatal, en un instituto de investigaciones en el estado de Michigan (CDC, 1989). En 1991 también se presentó un caso en el Centro de Primates de Texas. La mayor parte (2/3) de los casos humanos ocurrieron en los Estados Unidos, y los restantes (1/3) en el Canadá y Gran Bretaña (Weigler, 1992).

Presentación en los animales. La infección por *H. simiae* se presenta naturalmente en los macacos asiáticos. En monos rhesus (*Macaca mulatta*) de reciente captura se puede encontrar una tasa de 10 a 20% de reaccionantes a la prueba de seroneutralización pero, después de agruparlos en núcleos cerrados, la tasa puede llegar a 90 ó 100% en unos 2 meses. Otras especies de *Macaca* (*M. arctoides*, *M. cyclopis*, *M. fuscata* y *M. radiata*) y en especial el mono cinomolgo *M. fascicularis*, son muy susceptibles y se infectan con facilidad.

La prevalencia de *H. simiae* entre *M. mulatta* varía con la edad. En uno de los estudios, la tasa de animales con anticuerpos aumentó de 11,2% cuando tenían un año a 33% a los tres años y más de edad. De acuerdo con la procedencia, la presentación general osciló entre 4,2% en monos rhesus capturados en la India, 16,6% en los capturados en China y 35% en *M. irus* de Filipinas y Tailandia (Rawls, 1979). Los datos epizootiológicos son muchas veces de difícil interpretación debido a los diferentes métodos serológicos empleados por los laboratorios (Hutt *et al.*, 1981). No se encuentra infección natural entre los primates no humanos de África o de América. Entre los babuinos (*Papio* spp.) se encuentra el virus SA-8 que es muy afín al *Herpesvirus simiae*.

La enfermedad en el hombre. *H. simiae* produce en el hombre una enfermedad altamente letal. Solo un 15% de los casos sobrevivieron y todos resultaron con secuelas neurológicas (Rawls, 1979). Si se considera el gran número de monos que se manejan y el número de mordeduras infligidas a las personas que los atienden, es probable que el hombre no sea muy susceptible al virus. Sin embargo, por la alta

mortalidad observada en individuos con manifestaciones clínicas, esta infección merece un interés y una vigilancia especiales.

El período de incubación no es bien conocido, pero se estima entre 5 días y 5 semanas a partir de la exposición. Si la infección se produce por mordedura o rasguño, se puede formar una vesícula en el punto de la herida, seguida de linfangitis y linfadenitis. En 1 de los 4 pacientes descritos por Holmes *et al.* (1990) no hubo erupción herpetiforme. La enfermedad generalizada se manifiesta por fiebre, cefalalgia, náuseas, dolor abdominal y diarrea. También se puede presentar una faringitis vesicular, retención urinaria y neumonía (Rawls, 1979). Los síntomas neurológicos se inician con dolores o insensibilidad musculares, vértigo, espasmos diafragmáticos y dificultad para deglutir. Más tarde aparece una parálisis flácida de las extremidades inferiores, que se extiende hasta las extremidades superiores y el tórax y termina con un colapso respiratorio. Las manifestaciones de encefalitis o encefalomielitis pueden durar entre 3 y 21 días. La histopatología es similar a la de la infección generalizada por *H. hominis* en los niños, con lesiones de encefalitis, mielitis y focos de necrosis en el hígado, el bazo, los ganglios linfáticos y las glándulas suprarrenales.

El tratamiento recomendado consiste en la administración intravenosa del antivírico aciclovir, que resulta eficaz cuando se instituye temprano en la enfermedad. Por lo menos en cuatro ocasiones se obtuvieron buenos resultados con ese medicamento. Otro antivírico recomendado es el ganciclovir (Weigler, 1992).

La enfermedad en los animales. La infección en los monos produce una enfermedad benigna, que pasa muchas veces desapercibida o es completamente asintomática. Keeble (1960) observó que de 14.400 *M. mulatta* solo 332 manifestaron lesiones en la lengua y labios. La enfermedad es similar a la producida por *H. hominis* (herpes simple) en el hombre. La infección primaria ocurre en animales jóvenes. La lesión más común se localiza en la boca, sobre todo en la lengua, y consiste en una vesícula que al romperse deja una úlcera; luego, esta se cubre de una costra necrótica fibrinosa. Todo el proceso no dura más que entre 7 y 14 días, y no deja cicatrices ni afecta al estado general. Si no se anestesia al animal y se le examina cuidadosamente la boca, las lesiones pueden pasar desapercibidas. La erupción herpetiforme puede presentarse también en el borde mucocutáneo de los labios y, a veces, en la conjuntiva y en la piel. En ocasiones puede observarse una secreción nasal mucopurulenta y conjuntivitis. Los casos de infección diseminada son raros. La infección primaria es seguida por un estado de latencia similar al de las infecciones humanas por el virus de herpes simple. El agente se ha aislado de los ganglios del trigémino. La reactivación del virus se produce generalmente en conexión con factores estresantes tales como el tiempo inclemente, el transporte y la reunión de monos en grupos con fines de reproducción.

La enfermedad en monos cinomolgos (*Macaca fascicularis*) parece ser más severa que en el monos rhesus. Muchos de los monos infectados se constituyen en portadores del virus de por vida, y eliminan el agente en forma intermitente por la saliva. El virus también se ha aislado de cultivo primario de riñón de animales sin lesiones macroscópicas.

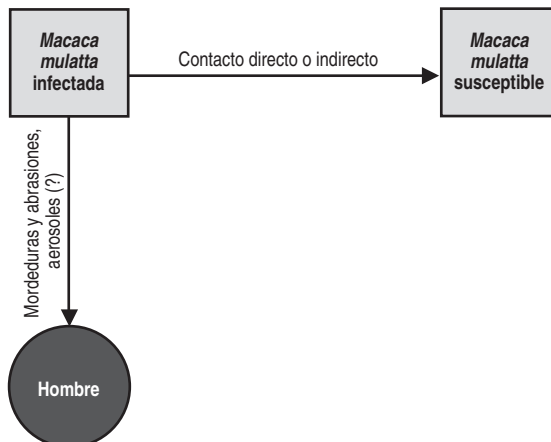
En contraste con los monos asiáticos, las especies americanas como los capuchinos (*Cebus* spp.) y las marmosetas infectadas experimentalmente desarrollan una enfermedad neurológica mortal. Histológicamente, las lesiones consisten en la degeneración y necrosis de las células epiteliales, en las que se pueden observar cor-

púsculos de inclusión dentro de los núcleos. En el sistema nervioso central se pueden observar necrosis de las neuronas y gliosis, así como una pequeña infiltración linfocítica perivascular.

Fuente de infección y modo de transmisión (figura 30). El principal reservorio natural es el mono rhesus (*M. mulatta*) y el mono cinomolgo (*M. fascicularis*). Otros monos del mismo género pueden ser fuente de infección para el hombre. También se ha registrado un caso humano por mordedura de un mono verde africano que cohabitaba con monos rhesus. La infección se transmite dentro de una colonia de monos por contacto directo, contaminación con saliva de alimentos y agua, mordeduras, rasguños y, quizás, por aerosoles.

El hombre contrae la infección por mordeduras o abrasiones de la piel contaminadas con saliva de monos y, posiblemente, también por aerosoles con puerta de entrada por la conjuntiva, la nariz o la faringe. Las vías de eliminación del virus en los monos son la saliva y las secreciones de la boca, las conjuntivas y los genitales. No se entiende por qué no ocurren casos humanos en Asia, donde el hombre está muchas veces en contacto directo con monos del género *Macaca*. Sin embargo, es posible que tales casos se produzcan pero se desconozcan por la falta de medios diagnósticos adecuados (Weigler, 1992). Se conoce un caso de infección accidental de laboratorio por rotura de un frasco con cultivo de riñón de mono. Se conoce un solo caso de transmisión interhumana: la esposa de un enfermo que luego falleció por *Herpesvirus simiae* aplicó una crema de óxido de zinc a las lesiones herpéticas de su esposo y también a una lesión abierta de una dermatitis de contacto que ella padecía. Más adelante empezó a aplicar una pomada de hidrocortisona a las mismas lesiones. Como su dermatitis no se curaba, el dermatólogo que la atendía le practicó una biopsia de la cual se aisló el virus. La paciente fue hospitalizada y sometida a un tratamiento con aciclovir intravenoso; su herida se curó y la enfermedad no continuó su progreso. Si bien no tenía conjuntivitis, los cultivos de las conjuntivas fueron positivos para el virus durante 18 días. Como la mujer no tuvo contacto con los

Figura 30. *Herpesvirus simiae*. Ciclo de transmisión.



monos, se piensa que pudo haber introducido la infección en sus ojos al colocarse los lentes de contacto (CDC, 1987; Holmes *et al.*, 1990). De 159 personas (21 expuestas a los monos y 138 expuestas a 1 ó más de los 3 pacientes del laboratorio de investigación), ninguna enfermó (Holmes *et al.*, 1990).

Papel de los animales en la epidemiología. El hombre es un huésped accidental. La transmisión de hombre a hombre es excepcional. La infección humana depende siempre de la fuente animal y los macacos son los huéspedes y reservorios del virus.

Diagnóstico. En todo individuo que presente signos herpéticos y que haya estado en contacto con monos o sus tejidos, debe considerarse la posibilidad de infección por *H. simiae*. Hasta hace pocos años, la mayor parte de los casos humanos se confirmaban *post mortem* por aislamiento del virus del cerebro o de la médula oblonga. Cuando la duración de la enfermedad permite la aparición de anticuerpos, se puede efectuar el diagnóstico mediante la prueba de seroneutralización.

Lo más importante es hacer el diagnóstico lo más temprano posible porque cuando aparecen los signos encefálicos ya puede ser demasiado tarde para un tratamiento eficaz.

Los métodos moleculares desarrollados para la detección directa del ácido nucleico vírico, tanto por hibridación *in situ* como por amplificación mediante reacción en cadena de la polimerasa, pueden ser de gran valor en el diagnóstico de la infección humana o animal (Weigler, 1992; Scinicariello *et al.*, 1993).

H. simiae puede propagarse en varios cultivos celulares en los cuales tiene un efecto citopático, pero tal intento debe hacerse exclusivamente en laboratorios de alta seguridad de nivel 4. El material de cultivo puede consistir en especímenes de biopsia del lugar de la mordida, de heridas infligidas por monos o de raspaduras hechas en algún alambre de la jaula, de hisopos de lágrimas del hombre y del mono, y también de saliva y secreciones de los órganos genitales de animales.

Los métodos modernos de serología utilizan una prueba competitiva de ELISA para diferenciar el herpes simple tipo 1 de *H. simiae* y HSV-1. Se describió también un inmunoensayo enzimático de punto (*dot*) con *H. simiae* y *H. simplex* usando antígenos inactivados con un derivado de psoralén y luz ultravioleta de onda larga. Una adsorción previa del suero con antígeno de *H. simplex* elimina la reacción cruzada que es tan frecuente en la población humana, sin afectar la sensibilidad de la prueba. La ventaja de este método es que no se necesitan laboratorios de alta seguridad (Heberling y Kalter, 1987).

En los monos aparecen anticuerpos fijadores del complemento y neutralizantes después de la infección primaria. Los títulos declinan con el tiempo. El diagnóstico se puede hacer por serología y por aislamiento del virus.

Un diagnóstico serológico correcto es de mucha importancia para poder establecer las colonias de primates no humanos libres de *Herpesvirus simiae*. Debido al parentesco antigénico entre *H. simiae*, *H. hominis* y SA-8, es difícil llevar a cabo la diferenciación. En el diagnóstico diferencial es necesario considerar la frecuencia de la infección de los primates no humanos con cepas humanas. En diversos ensayos se ha comprobado que no es suficiente someter el suero de los simios a una prueba de neutralización con *H. hominis* porque un número considerable cercano a 50% puede resultar negativo a este antígeno y positivo a *H. simiae* (Kalter *et al.*, 1978; Hutt *et al.*, 1981). Para el diagnóstico serológico en los simios se pueden usar los mismos métodos que para el hombre. La infección latente es difícil de diagnosticar.

Control. Todos los monos de importación reciente deben mantenerse en cuarentena de 6 a 8 semanas, y todo animal que tenga lesiones herpetiformes debe ser eliminado. No debe mantenerse a los animales en grupos grandes y se debe evitar la cohabitación de los simios del género *Macaca* con otras especies. Se recomienda no alojar más de dos monos por jaula. Una vez comprobado el estado de portadores, el mejor método de control sería la eliminación de los animales reaccionantes a la seroneutralización y la repetición periódica de la prueba.

El personal que atiende a los monos debe estar provisto de ropa protectora y toda herida o mordedura debe ser tratada rápida y adecuadamente. Se deben observar medidas estrictas de seguridad en el laboratorio donde se trabaja con tejidos de monos. En los ensayos hechos en conejos, que son animales muy susceptibles a la infección experimental, se habría demostrado que el aciclovir podría ser de utilidad en la profilaxis posterior a la exposición. Los conejos en los que se inició el tratamiento dentro de las 24 horas de iniciarse la infección no desarrollaron la enfermedad, y en los conejos tratados hasta los cinco días posteriores a la infección se observó una significativa reducción en la mortalidad (Boulter *et al.*, 1980).

Bibliografía

Boulter, E.A., B. Thornton, D.J. Bauer, A. Bye. Successful treatment of experimental B virus (*Herpesvirus simiae*) infection with acyclovir. *Br Med J* 280:681-683, 1980.

Boulter, E.A., H.T. Zwartouw, B.Thornton. Postexposure immunoprophylaxis against B virus (*Herpesvirus simiae*) infection. *Br Med J (Clin Res Ed)* 283:1495-1497, 1981.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). B-virus infection in humans: Pensacola, Florida. *MMWR Morb Mort Wkly Rep* 36:289-290, 295-296, 1987.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). B virus infections in humans: Michigan. *MMWR Morb Mort Wkly Rep* 38:453-454, 1989.

Heberling, R.L., S.S. Kalter. A dot-immunobinding assay on nitrocellulose with psoralen inactivated *Herpesvirus simiae* (B virus). *Lab Anim Sci* 37:304-308, 1987.

Holmes, G.P., J.K. Hilliard, K.C. Klontz *et al.* B virus (*Herpesvirus simiae*) infection in humans: epidemiologic investigation of a cluster. *Ann Intern Med* 112:833-839, 1990.

Hunt, R.D., L.V. Melendez. Herpes virus infections of nonhuman primates: a review. *Lab Anim Care* 19:221-234, 1969.

Hutt, R., J.E. Guajardo, S.S. Kalter. Detection of antibodies to *Herpesvirus simiae* and *Herpesvirus hominis* in nonhuman primates. *Lab Anim Sci* 31:184-189, 1981.

Kalter, S.S., R. Hutt, J.E. Guajardo, R.L. Heberling, T.L. Lester, L.C. Pleasant. Serodiagnosis of herpesvirus infection in primates. *Dev Biol Stand* 41:235-240, 1978.

Keeble, S.A. B virus infection in monkeys. *Ann NY Acad Sci* 85:960-968, 1960.

Keeble, S.A. B virus infection in man and monkey. En: Graham-Jones, O., ed. *Some diseases of animals communicable to man in Britain; proceedings of a symposium organized by the British Veterinary Association and the British Small Animal Veterinary Association, London, June 1966*. Oxford: Pergamon Press; 1968.

Kisling, R.E. Herpes virus. En: Hubbert, W.T., W.F. McCulloch, P.R. Schnurrenberger, eds. *Diseases transmitted from animals to man*. 6th ed. Springfield: Thomas; 1975.

Love, F.M., W.C. Stone. Virus B infection. En: Davis, J.W., L.H. Karstad, D.O. Trainer, eds. *Infectious diseases of wild mammals*. Ames: Iowa State University Press; 1970.

Perkins, F.T. Precautions against B virus in man. En: Graham-Jones, O., ed. *Some diseases of animals communicable to man in Britain; proceedings of a symposium organized by the British Veterinary Association and the British Small Animal Veterinary Association, London, June 1966*. Oxford: Pergamon Press; 1968.

Rawls, W.E. Herpes simplex virus types 1 and 2 *Herpesvirus simiae*. En: Lennette, E.H., N.J. Schmidt, eds. *Diagnostic procedures for viral, rickettsial and chlamydial infections*. 5th ed. Washington, DC: American Public Health Association; 1979.

Roizman, B., L.E. Carmichael, F. Deinhardt *et al.* Herpesviridae. Definition, provisional nomenclature, and taxonomy. The Herpesvirus Study Group, the International Committee on Taxonomy of Viruses. *Intervirology* 16:201-217, 1981.

Sinicariello, F., R. Eberle, J.K. Hilliard. Rapid detection of B virus (*Herpesvirus simiae*) DNA by polymerase chain reaction. *J Infect Dis* 168:747-750, 1993.

Weigler, B.J. Biology of B virus in macaque and human hosts: a review. *Clin Infect Dis* 14:555-567, 1992.

Weigler, B.J., D.W. Hird, J.K. Hilliard, N.W. Lerche, J.A. Roberts, L.M. Scott. Epidemiology of cercopithecine herpesvirus 1 (B virus) infection and shedding in a large breeding cohort of rhesus macaques. *J Infect Dis* 167:257-263, 1993.

INFECCIÓN POR VACUNA ANTIVARIÓLICA

CIE-10 B08.0 Otras infecciones debidas a ortopoxvirus

Sinonimia. Vaccinia, *Poxvirus officinalis*.

Etiología. El virus vaccinia es de genoma ADN y pertenece al género *Orthopoxvirus*, familia Poxviridae. En este género se incluyen, entre otros, los virus de viruela humana, viruela bovina, monkeypox, whitepox y ectromelia. La historia y el origen de las cepas de laboratorio del virus vaccinia no se conocen bien. Las propiedades y características de la mayoría de las cepas parecen indicar que ese virus se deriva del de la viruela bovina.

Distribución geográfica y presentación. El virus de vaccinia viva se usó en todo el mundo durante más de 100 años para el control de la viruela. El último caso de viruela que se presentó naturalmente fue en Somalia en 1977 y la erradicación mundial de la enfermedad fue certificada en 1980. Como resultado de la amenaza de bioterrorismo, el Gobierno de los Estados Unidos empezó la vacunación antivariólica voluntaria en gran escala a principios de 2003, dirigida al personal militar que podría estar expuesto a las armas biológicas que diseminan el virus variólico, y a los trabajadores de la salud que podrían entrar en contacto con casos de viruela.

Los estudios llevados a cabo en los Estados Unidos en los años cincuenta y sesenta indican que aunque rara vez se presentan efectos adversos graves de la vacunación antivariólica, son una causa de la inquietud en los vacunados y sus contactos, en particular en los individuos con dermatitis atópica (eccema) u otras afecciones de la piel agudas, crónicas o exfoliativas; las personas inmunodeficientes (con infección por VIH/SIDA, trasplante de órgano sólido o de células madre, neoplasia maligna generalizada, leucemia y linfoma); las mujeres embarazadas y lactantes; y los niños menores de 1 año. En comparación con la situación de salud cuando la erradicación de la viruela estaba en su apogeo, ahora hay más personas

con contraindicaciones para la vacuna contra la viruela, en particular en los entornos hospitalarios.

La propagación nosocomial del virus vaccinia se informó 12 veces de 1907 a 1975 en Alemania, Brasil, Escocia, los Estados Unidos, Francia y Suecia, dando lugar a 85 casos secundarios. El resultado de la transmisión hospitalaria puede ser mortal hasta en 11% de los casos. Los brotes familiares generalmente han ocurrido por la propagación de vaccinia de un niño recientemente vacunado a un hermano no vacunado o a otro miembro de la familia. En los informes de ocho brotes familiares en Canadá, los Estados Unidos e Inglaterra entre 1931 y 1981, 5 miembros de la familia habían recibido vacuna, 27 estaban infectados y 3 murieron de la enfermedad (Sepkowitz, 2003).

En una encuesta llevada a cabo en 10 estados de los Estados Unidos en 1968, se encontró que por cada millón de personas vacunadas por primera vez, 935,3 presentaron reacciones serias pero que no representaban un riesgo para la vida; 52,3 desarrollaron reacciones potencialmente mortales, y 1,5 fallecieron (Cono *et al.*, 2003). En otro estudio de las reacciones adversas a la vacunación antivariólica en los Estados Unidos, se informó que entre 1959 y 1968, hubo 36 defunciones secundarias a encefalopatía posvacunal (tasa de mortalidad de 52%) y 19 defunciones debidas a vaccinia gangrenosa (tasa de mortalidad de 28%) en los vacunados por primera vez, y 12 defunciones secundarias a eccema vacunal transmitido por el contacto con un vacunado (Lane *et al.*, 1970, citado en Cono *et al.*, 2003).

La propagación ocupacional del virus vaccinia ha afectado principalmente a quienes ordeñan vacas; en varios países latinoamericanos se han descrito brotes de la enfermedad en las lecherías. Debido a que no se cuenta con pruebas de vacunación reciente, ha sido muy difícil determinar la frecuencia con la cual se presentaron los brotes, porque no están bien diferenciados los datos para los agentes de la infección por la vacuna antivariólica, la viruela bovina y la pseudoviruela bovina. La confusión se debió principalmente a la semejanza en la sintomatología clínica de la infección causada por el virus vaccinia y el virus de viruela bovina, tanto en el hombre como en las vacas.

La enfermedad en el hombre. La infección por el virus vaccinia secundaria a la vacunación antivariólica puede transmitirse a otras personas por estrecho contacto con el punto de vacunación no sanado en la piel de un vacunado y puede producir los mismos efectos adversos. Las reacciones normales incluyen fiebre, cefalea, fatiga, mialgia, escalofríos, reacciones locales en la piel, erupciones cutáneas no específicas, eritema multiforme, linfadenopatía y dolor en el punto de aplicación de la vacuna. En la vacunación normal aparece una pápula en tres a cuatro días, que progresa a una vesícula con eritema circundante en el quinto o sexto día, y se convierte en una pústula bien formada por el octavo o noveno día; alrededor del duodécimo día, las cortezas de la pústula forman una costra parda y después de dos a tres semanas, se separa la costra y queda una cicatriz (CDC, 2003).

Las reacciones adversas potencialmente graves incluyen la inoculación inadvertida del virus, vaccinia generalizada, eccema vacunal, vaccinia gangrenosa, encefalopatía postvacunal y vaccinia fetal (Cono *et al.*, 2003). La inoculación inadvertida es el resultado de la implantación accidental del virus en el ojo, la boca u otras partes del cuerpo de la persona vacunada o de un contacto. La vaccinia generalizada se caracteriza por la propagación sistémica del virus desde el punto de aplicación de

la vacuna, lo que generalmente sucede de seis a nueve días después de la vacunación por primera vez; esta condición es benigna. El eccema vacunal se presenta entre las personas con una historia de la dermatitis atópica (eccema) y es una erupción cutánea papular, vesicular o pustulosa, localizada o generalizada, con una tendencia a aparecer en las áreas de lesiones previas de dermatitis atópica. La erupción cutánea a menudo se acompaña de fiebre y linfadenopatía; tiende a ser más grave entre los vacunados por primera vez o los contactos no vacunados. Si no se diagnostica ni se trata, los pacientes manifiestan síntomas sistémicos graves que se asemejan al choque séptico y mueren (Cono *et al.*, 2003; CDC, 2003). La vaccinia gangrenosa es una complicación rara, grave y a menudo mortal entre las personas inmunodeficientes, caracterizada por la necrosis progresiva indolora en el punto de aplicación de la vacuna. El virus de vaccinia puede propagarse a otros sitios en el cuerpo (por ejemplo, piel, huesos y otras vísceras) mediante la viremia (Cono *et al.*, 2003). La vaccinia fetal, secundaria a la transmisión de la madre al feto, es una rara, pero seria, complicación de la vacunación antivariólica durante el embarazo o poco antes de la concepción. Se manifiesta por las lesiones cutáneas y el compromiso del órgano, y a menudo resulta en la muerte fetal o neonatal (Cono *et al.*, 2003). La enfermedad del sistema nervioso central, que incluye encefalopatía y encefalomyelitis postvacunal, se presenta después de la vacunación contra la viruela. La encefalopatía postvacunal es muy común entre los lactantes menores de 12 meses de edad. Los síntomas clínicos de las enfermedades del sistema nervioso central indican la disfunción cerebral o cerebelar con cefalea, fiebre, vómitos, estado mental alterado, letargia, crisis convulsivas y coma (CDC, 2003).

Cuando la infección de vaccinia se presentó entre los ordeñadores que no habían sido vacunados contra la viruela, el período de incubación fue dos a siete días. La localización principal de la lesión o lesiones se hallaba en los dedos y las manos aunque, en ocasiones, también se localizaba en otras partes del cuerpo. La lesión se iniciaba por una pápula que pronto se transformaba en vesícula y luego en pústula, con su umbilicación característica. El paciente experimentaba escozor y a veces dolor. A los pocos días, la lesión se deshidrató y se cubrió de una costra que se desprendía después de unos 10 a 14 días. En general, las lesiones eran poco numerosas, pero si el paciente sufría de eccema la enfermedad podía abarcar grandes áreas de la piel. En algunos casos se observaban fiebre y malestar, que obligaban al paciente a abandonar el trabajo por uno o más días.

La enfermedad en los bovinos. Las lesiones eran similares a las del hombre y se localizaban en los pezones y en la piel de la ubre. Como consecuencia del ordeño se producían ulceraciones de la piel y se retardaba el proceso de curación. La complicación más común era la mastitis.

Fuente de infección y modo de transmisión. Después de alrededor de cuatro días después de la vacunación, el sitio de la vacuna contiene títulos altos del virus vaccinia, el cual es transferido fácilmente a las manos y a los fómites, especialmente porque la comezón es una de las reacciones locales comunes (CDC, 2003). Los estudios de la propagación nosocomial del eccema vacunal indican que los trabajadores de la salud transmitieron el virus mediante las manos o la ropa, o que los enfermos que presentaban eccema vacunal no fueron aislados de inmediato. Otra vía de transmisión se demostró mediante un brote en Italia, donde hubo 23 casos secundarios de vaccinia uretral y vulvar durante un período de cinco semanas; a cada uno

de los pacientes se le había aplicado un catéter urinario contaminado. En los brotes familiares, compartir las habitaciones fue un factor significativo en la infección por el virus vaccinia (Sepkowitz, 2003).

La fuente de infección para los bovinos era el hombre recientemente vacunado contra la viruela. Al rascarse la lesión originada por la vacuna y ordeñar luego un animal, le inoculaba el virus con sus dedos y uñas. La infección pasaba de una vaca a otra durante el proceso del ordeño, y otros ordeñadores podían contraer la enfermedad de las vacas con lesiones.

Diagnóstico. Las reacciones adversas a la vacunación antivariólica deben distinguirse de otras enfermedades y los antecedentes de vacunación de los pacientes o el contacto con personas vacunadas recientemente son una parte importante de este proceso. El virus vaccinia puede ser aislado, y luego identificado, en varios cultivos primarios de células, en líneas continuas de tejido de cultivo y también en la membrana corioalantoidea de huevos embrionados. Además del bovino, los cobayos y hámsters son muy susceptibles al virus. El virus de la viruela humana no puede propagarse en serie en el bovino o conejo y, además del hombre, solo son susceptibles los monos. El aspecto e histología de las lesiones focales en la membrana corioalantoidea y sobre la piel del conejo ayudan a distinguir las infecciones causadas por el virus vaccinia de las provocadas por el virus de la viruela bovina (véase también Viruela bovina). La reacción en cadena de la polimerasa promete ser una técnica más exacta para el diagnóstico de la infección por el virus vaccinia.

Control. El personal de salud que atiende al enfermo debe mantener los puntos de aplicación de la vacuna cubiertos con gasa o un material absorbente similar, con lo que se proporciona una barrera para la contención del virus y se reduce al mínimo el riesgo de transmisión. El lavado de las manos es importante para prevenir la inoculación accidental. Fuera de las instalaciones de salud, el punto de aplicación de la vacuna también debe estar cubierto con gasa o un material absorbente similar y protegido con ropa para evitar la transmisión a los niños o a otras personas debido al contacto personal cercano (CDC, 2003).

Bibliografía

Bruner, D.W., J.H. Gillespie. *Hagan's Infectious diseases of domestic animals, with special reference to etiology, diagnosis, and biologic therapy*. 6th ed. Ithaca: Comstock; 1973.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Public health and emergency response: Smallpox [Sitio en Internet]. Disponible en: www.bt.cdc.gov/agent/smallpox/index.asp. Acceso el 24 de febrero de 2003.

Cono, J., C.G. Casey, D.M. Bell. Smallpox vaccination and adverse reactions. Guidance for clinicians. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 52(RR4):1-28, 2003.

Dekking, F. Cowpox and vaccinia. En: van der Hoeden, J., ed. *Zoonoses*. Amsterdam: Elsevier; 1964.

Downie, A.W. Poxvirus group. En: Horsfall, F.L., I. Tamm, eds. *Viral and rickettsial infections of man*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott; 1965.

Lane, J.M., F.L. Ruben, E. Abrutyn, J.D. Millar. Deaths attributable to smallpox vaccination, 1959 to 1966, and 1968. *JAMA* 212:441-444, 1970.

Lum, G.S., F. Soriano, A. Trejos, J. Llerena. Vaccinia epidemic and epizootic in El Salvador. *Am J Trop Med Hyg* 16:332-338, 1967.

Neff, J.M., J.M. Lane, V.A. Fulginiti, D.A. Henderson. Contact vaccinia—transmission of vaccinia from smallpox vaccination. *JAMA* 288(15):1901–1905, 2002.

Sepkowitz, K.A. How contagious is vaccinia? *N Engl J Med* 348(5):439–446, 2003.

INFLUENZA

CIE-10 J10.1 Influenza con otras manifestaciones respiratorias, debida a virus de la influenza identificado

Sinonimia. Gripe [derrame pleural, faringitis, infección de vías respiratorias superiores agudas, debido(a) a virus de la influenza identificado].

Etiología. Virus de genoma ARN de la familia Orthomyxoviridae. Se reconocen tres tipos: A, B y C. Los antígenos superficiales resultan de particular interés para la inmunidad y la epidemiología. Esos antígenos, que residen en diferentes subunidades proteicas de la envoltura vírica, son la hemaglutinina (H) y la neuraminidasa (N). Se reconocen 14 antígenos hemaglutinantes (H1 a H14) y 9 antígenos neuraminidasa (N1 a N9) (WHO, 1980). En el virus de tipo A, estos antígenos de superficie se presentan en varias combinaciones distintas y cada una de ellas constituye un subtipo distinto del virus. Según la nueva nomenclatura, las cepas de influenza se designan de la siguiente manera: 1) tipo del virus (A, B o C); 2) huésped de origen, excepto el hombre (equino, porcino, aviar y otros); 3) origen geográfico; 4) número de la cepa; 5) año de aislamiento y 6) descripción antigénica de cepas del subtipo A, puesta a continuación entre paréntesis. Por ejemplo, una cepa A de pato aislada en Ucrania en 1963 se designaría A/duck/Ukraine/1/63 (H3N8). En el caso de cepas aisladas del hombre, se omite el huésped de origen.

El virión es pleomorfo, esférico o filamentoso y de un diámetro de alrededor de 100 nm. Tiene una envoltura lipídica de 2 capas con espículas compuestas de glicoproteínas; una en forma de bastoncillos es la hemaglutinina y otra en forma de hongo es la neuraminidasa. La envoltura está sobrepuesta a la matrix (M) que consiste de 2 proteínas M1 y M2. Tanto la envoltura como la matrix tienen el propósito de proteger el genoma que se encuentra en su interior. La nucleoproteína (NP), de simetría helicoidal, y la proteína M1 determinan la especificidad del tipo, lo que permite distinguir entre los virus A y B de influenza. La combinación de la neuraminidasa y la hemaglutinina determina el subtipo del virus A. Los anticuerpos para la hemaglutinina confieren inmunidad contra las reinfecciones por cepas que tengan la misma hemaglutinina (Fenner *et al.*, 1993).

El genoma tiene 8 segmentos de ARN monocatenario, 3 de los cuales codifican para los antígenos H y N. Esta propiedad del virus indica la posibilidad de recombinaciones genéticas entre diferentes subtipos. El número de combinaciones posibles de H y N es más alto que 100; ello sugiere la enorme potencialidad de variación antigénica del virus A (Shortridge, 1982).

Los virus A de influenza infectan a una gran variedad de animales y al hombre. Los estudios filogenéticos han revelado linajes especie-específicos de genes víricos

y también indican que la prevalencia de la transmisión entre especies animales depende de la especie animal. Se considera que las aves acuáticas migratorias son probablemente la fuente y el origen de los virus de influenza para las otras especies (Webster *et al.*, 1992). Si bien entre las aves se puede encontrar toda la amplitud de subtipos (14 H y 9 N), los mamíferos tienen un número limitado de subtipos. Con respecto a los tipos B y C de influenza en los animales hay menos certidumbre. Algunos investigadores ponen en duda la existencia de estos tipos, especialmente el B, en los animales. Según un informe de 1981, en la República Popular de China se habían aislado 15 cepas del tipo C en cerdos de matadero y se demostró experimentalmente que el cerdo, además de ser susceptible, puede transmitir el virus de un cerdo a otro (Guo *et al.*, 1983). Los anticuerpos contra ese virus fueron detectados también en caballos, cerdos y perros (Kawano *et al.*, 1978; Manuguerra y Hannoun, 1992). Los últimos autores recogieron en el norte de Francia 134 sueros de perros durante el invierno de 1988–1989 y detectaron anticuerpos para el virus C en 32% de los perros examinados mediante las pruebas de inhibición de la hemaglutinación y de ELISA. Para remover inhibidores inespecíficos trataron los sueros con neuraminidasa de *Vibrio cholerae* (enzima destructora de receptores). También demostraron la especificidad de los resultados mediante la absorción de anticuerpos con proteína A de *Staphylococcus aureus*. En el Japón se infectó experimentalmente a perros con la cepa C/Ann Arbor/1/50. Todos los perros se enfermaron con los siguientes signos: abundante secreción nasal, tumefacción de los párpados y conjuntivitis con fuerte lagrimeo. Los signos persistieron en la mayoría de los perros por 10 días (Homma, 1986). Con respecto al tipo B hay un informe del aislamiento del virus en caballos. Se han detectado anticuerpos en caballos, cerdos y perros. En un estudio de seroprevalencia realizado en el Japón utilizando la prueba de inhibición de la hemaglutinación, resultaron positivos para el virus B 16 (3,2%) de los 504 caballos examinados y 1 (0,1%) de 1.030 cerdos (Kawano *et al.*, 1978).

Las causas de los cambios en la epidemiología y epizootiología de la influenza tipo A son las variaciones de los antígenos principales H y N (Kaplan, 1982). Todos los virus del tipo A denotan variaciones con el tiempo, que pueden ser menores o pueden significar la emergencia de un subtipo nuevo. El estudio de esos cambios antigénicos y del posible papel de los animales en la provisión de parte o todo el material genético para nuevos subtipos humanos de influenza ocupa gran parte de la atención de los investigadores en este campo, quienes tratan de dilucidar la emergencia de pandemias humanas debidas a nuevos subtipos (Laver *et al.*, 1984). En el tipo B también se han encontrado variaciones antigénicas, pero no son tan marcadas y frecuentes como en el tipo A. En cambio, el tipo C tiene características antigénicas estables.

Distribución geográfica. Mundial.

Presentación en el hombre. La influenza suele presentarse anualmente en forma epidémica, y se caracteriza por morbilidad alta y letalidad baja. Las epidemias más grandes y las pandemias del último siglo, ocurridas en 1918, 1957 y 1968, se debieron al tipo A. En general, la influenza por el tipo B causa epidemias menos extensas y con intervalos más largos que la del tipo A. Una epidemia de tipo A puede coincidir con un brote del tipo B. En 1985–1986, los Estados Unidos de América experimentaron la peor epidemia de influenza de tipo B desde 1968–1969. Se conocieron pocos informes sobre este tipo de influenza en América Central y del Sur; se

diagnosticó alguna actividad del virus en Chile y también se aisló el virus en niños de Panamá. En Europa concurren los virus A (H3N2) y B. La influenza de tipo B predominó en la antigua Unión Soviética y fue el único virus aislado en la antigua República Democrática Alemana; también fue el más frecuentemente aislado en la antigua República Federal de Alemania (WHO, 1987). La infección por el tipo C produce brotes limitados o casos esporádicos y una incidencia alta de casos clínicamente inaparentes.

La pandemia mayor y más severa del último siglo se presentó en los años 1918–1919; durante su transcurso murieron aproximadamente 21 millones de personas en todo el mundo. Esta pandemia llamada también “influenza española” se debió al subtipo H1N1. La pandemia anterior se presentó en 1889 y se debió al subtipo H3N2; evidentemente hubo un cambio antigénico muy grande en el ínterin.

Durante las epidemias, las tasas de ataque varían entre menos de 15 y 40%. Durante la segunda pandemia del siglo XX, que se manifestó en 1957–1958 y estuvo causada por el “virus asiático” H2N2, se estimó que en dos meses hubo cerca de 70 millones de casos nuevos en los Estados Unidos y que 5 millones de personas tuvieron que guardar cama algún día durante ese período. En la antigua Unión Soviética se estimó que 30% de la población resultó afectada durante la misma epidemia.

En instituciones tales como escuelas, la tasa de ataques asciende con frecuencia a 70%. Si bien la letalidad es en general baja, hay un aumento de la mortalidad en comparación con la expectativa no epidémica. Durante la pandemia de 1957–1958, en los Estados Unidos hubo 62.000 más defunciones que las esperadas.

Una tercera pandemia se presentó en 1968–1969, ocasionada por el subtipo H3N2 (prototipo A/Hong Kong/68 (H3N2)); esta fue moderada en comparación con las pandemias anteriores. En los Estados Unidos se estimó que hubo 27.900 defunciones en exceso. En 1977 se produjo otra pandemia, ocasionada nuevamente por el subtipo H1N1. Mientras que previamente un subtipo nuevo substituía a uno anterior, en esta pandemia se pudo observar la circulación simultánea de los subtipos H1N1 y H3N2 en varios países. El subtipo H3N2 subsiste desde la pandemia anterior. Como se puede observar, las pandemias se presentaron a intervalos muy irregulares (de 9 a 39 años), y se debieron a cambios importantes en los genes que codifican los antígenos H y N. Llama también la atención la reaparición de un subtipo como el H1N1 después de muchos años. La explicación posible es que el subtipo se encontraba todo ese tiempo en un reservorio animal (Knez, 1991). En los intervalos inter-pandémicos hay epidemias todos los años. En las ciudades esas epidemias empiezan en forma brusca, llegan a su pico en 2 a 3 semanas y duran de 5 a 6 semanas; se inician entre los niños de los colegios y poco después se presentan en los adultos. A esos sucesos siguen los informes sobre un mayor número de internaciones por neumonía. Además, hay mayor ausentismo escolar y laboral (Betts y Douglas, 1991). Durante los meses no epidémicos solo se presentan casos esporádicos. La estación de las epidemias en el hemisferio sur es de mayo a setiembre, y en el hemisferio norte de diciembre a abril, es decir durante los meses fríos. En los trópicos no suele haber una relación estacional. En la temporada de influenza 1993–1994, en los Estados Unidos se aislaron 3.963 virus de influenza: 3.959 (99,9%) del tipo A y solo 4 del tipo B. En otros países, como China y Eslovaquia, hubo brotes del tipo B, mientras que en otros varios países se presentaron solo casos esporádicos. La principal actividad vírica durante 1993–1994 estuvo a cargo del tipo A (H3N2), tanto en Asia como en los Estados Unidos y Europa. En cambio, en pocas ocasiones se aisló

A (H1N1), en los Estados Unidos, la Federación de Rusia, Hong Kong, Hungría y los Países Bajos (CDC, 1994). También es de interés señalar que el tipo A (H3N2) sufrió una variación antigénica durante 1993–1994: en Asia, los Estados Unidos y Europa fue más similar a la cepa A/Shangdong/ 9/93 que a la cepa A/Beijing/32/92 a la que más se parecía anteriormente.

Presentación en los animales. La influenza por virus del tipo A se presenta sobre todo en porcinos, equinos y numerosas especies de aves domésticas y silvestres.

PORCINOS. El número de subtipos de influenza en los cerdos es restringido, como en la mayoría de los mamíferos. Se conocen dos virus A: H1N1 y H3N2. Sobre la base antigénica y genética el H1N1 se subdivide a su vez en el tipo porcino clásico (H1N1), en el similar al aviar y en el similar al humano (Webster *et al.*, 1992). Una nueva variante fue descrita en Quebec, Canadá (Dea *et al.*, 1992). La influenza porcina se conoce desde 1918, cuando apareció en la zona centro occidental de los Estados Unidos. En el curso de los últimos 3 ó 4 meses de ese año se enfermaron millones de cerdos y murieron miles. La coincidencia de esta epizootia con la pandemia devastadora de 1918–1919 (determinada sobre base serológica como H1N1), y la similitud de los síntomas observados en los cerdos y en el hombre, dieron lugar a la hipótesis de que los cerdos habrían contraído la infección del hombre. No obstante, algunos investigadores sostienen la posibilidad contraria; es decir, que la infección humana tuvo su origen en los cerdos (Kaplan, 1982). En estudios serológicos retrospectivos de personas de edad avanzada, se ha indicado que durante 1918–1919 circulaba un virus parecido al de la influenza porcina en la población humana. Desde 1918–1919 se presentaron brotes casi anuales por el subtipo H1N1 en cerdos de los Estados Unidos, y es posible que esa cepa clásica de virus de influenza porcina circule durante todo el año en dicho país. La influenza porcina se presentó en Europa (Alemania, la antigua Checoslovaquia, Gran Bretaña e Irlanda del Norte) en la década de 1950. Luego aparentemente desapareció y reapareció en 1976 en Bélgica y el norte de Italia, y en 1979 en el sur de Francia. Desde 1968 hubo informes sobre la enfermedad en África, América del Sur, Asia y Canadá. Con excepción de la cepa de Italia, que es similar a la cepa americana, las otras se parecen más a las cepas aisladas de patos desde el punto de vista genético y antigénico (Fenner *et al.*, 1993).

En los Estados Unidos la infección está difundida en todo el territorio. En 25 a 33% de los cerdos de 6 a 7 meses de edad faenados en los mataderos se detectan anticuerpos y en cerdos de 2 o más años esa tasa aumenta a 45% (Easterday y Hinshaw, 1992). En algunas investigaciones se ha indicado que podría haber una prevalencia baja en varios países del mundo y que, probablemente, la infección sea enzoótica en China continental, Hong Kong y Singapur. En este tipo de influenza de los cerdos se ha observado una moderada variación antigénica desde 1930 a 1977 (Schild, 1981). Tal como se ha demostrado, es posible la transmisión de la infección del hombre a los cerdos. Durante la pandemia humana de 1968–1969 por el virus H3N2, en diciembre de 1969 se aisló en Taiwán una cepa de 139 cerdos examinados y, en enero de 1970, 11 cepas de 276 animales. En estudios serológicos y virológicos en cerdos se ha comprobado la presencia de este subtipo humano en los Estados Unidos, Hong Kong (China) y en muchos otros países. Los virus H3N2 son muy similares a la cepa humana prototipo A/Hong Kong/68 (H3N2). En algunos estudios se ha comprobado una prevalencia alta de variantes antigénicas del virus

H3N2 con baja patogenicidad para la especie porcina. Un hecho de interés es que el virus se pudo aislar de cerdos en Hong Kong en 1976, varios años después de que hubiera desaparecido de la especie humana. El aislamiento del virus H3N2 en cerdos cuando había dejado de circular entre la población humana, indicaría que pudo haberse establecido entre los cerdos de Asia y que esta especie podría servir de reservorio para una transmisión subsiguiente al hombre (Shortridge *et al.*, 1977). En otras partes, como en Hawai (Wallace, 1979a) y en España (Pérez Breña *et al.*, 1980), donde la infección se presentó en cerdos por el virus H3N2 humano, no pudo comprobarse que ese subtipo A haya persistido en la población porcina. En la población humana, el virus H3N2 sufrió variaciones antigénicas con respecto a la cepa prototipo A/Hong Kong/68, pero en los cerdos las cepas humanas H3N2 que continuaron circulando tenían más afinidad con la configuración antigénica de las cepas tempranas que con las cepas humanas que surgieron después. En el mapeo oligonucleótido se confirmó que el virus A/swine/Hong Kong/3/76 se asemejaba más a las cepas tempranas de A/Hong Kong/68 que a los virus H3N2 que circularon en la población humana durante 1976. No obstante, una de las cepas aisladas del cerdo (A/swine/Hong Kong/4/76) tenía un mapa oligonucleótido similar al de una cepa humana contemporánea. Se concluyó que la cepa A/swine/Hong Kong/3/76 representa un virus similar al humano de 1968, que sufrió mutaciones genéticas sin un cambio pronunciado en su antigenicidad mientras circulaba en la población porcina (Nakajima *et al.*, 1982).

La recombinación genética de virus animales y humanos durante infecciones mixtas es considerada uno de los mecanismos posibles que pueden dar origen a cepas pandémicas. Sugimura (1980) aisló en el Japón un virus recombinante (H1N2) de cerdos, en el que la hemaglutinina era la misma que la de la cepa H1N1 de los cerdos, pero la neuraminidasa era similar a la cepa H3N2 aislada del hombre.

En 1979, durante un brote epizootico de influenza en cerdos en Bélgica, se pudo aislar un subtipo H1N1 antigénicamente relacionado con cepas H1N1 aisladas de patos silvestres, lo que indicaría que un virus aviar puede ser transmitido a cerdos (Pensaert *et al.*, 1981). En 1984 hubo en Bélgica 22 brotes, 8 de ellos debidos a H3N2. En esos brotes la infección estuvo asociado con síntomas clínicos, lo que no es habitual con este subtipo; el virus era similar a la cepa humana A/Port Chalmers 1/73 (H3N2) (Haesebrouck, *et al.*, 1985). En varias regiones de Chile se hizo un estudio de seroprevalencia de influenza en cerdos por medio de la prueba de inhibición de la hemaglutinación. De 303 muestras examinadas, 32,2% resultaron positivas para A (H3N2) y 2,3% para A (H1N1) (Sánchez y Vicente, 1984). En el Japón se examinaron 3.701 muestras de cerdos de un matadero de Hokkaido en los años 1980 a 1983: fueron detectados anticuerpos para H3N2 en 14,7% de los animales en 1980 y 31,4% en 1983. Estos resultados sugieren que fueron infectados con el virus humano cuando eran lechones (Hirano *et al.*, 1985).

El cerdo no solamente puede adquirir la infección del hombre, sino que su propio virus puede transferirse al hombre y a los perros. En 1976, el virus porcino clásico (H1N1) fue aislado de reclutas de la base militar Fort Dix en Nueva Jersey, Estados Unidos, y uno de los infectados falleció. En 1978 se aisló el mismo virus porcino de un cerdo y de un hombre en una granja (Hinshaw *et al.*, 1978). Dos casos humanos de influenza fueron detectados en el sur de Texas, Estados Unidos. Los dos tuvieron contacto con cerdos y se aisló un virus H1N1 con características de una cepa porcina (Dacso *et al.*, 1984). En Wisconsin, Estados Unidos, en 1988, una mujer emba-

razada de 32 años fue hospitalizada con neumonía y a los 8 días de internada falleció. Cuatro días antes de enfermarse, la paciente visitó una feria donde los cerdos sufrían de una enfermedad similar a la influenza. De la mujer se aisló un virus relacionado con el de influenza. De 25 personas que exhibían cerdos en la feria, 19 (76%) tenían anticuerpos para el virus A/Wisconsin/3523/88 (H1N1). También se enfermó y resultó positiva a la serología una persona del hospital que asistía a la paciente (Wells *et al.*, 1991).

Ningún caso humano por la cepa H1N1 porcina originó una epidemia. En un estudio de seroprevalencia realizado en obreros de mataderos se detectaron anticuerpos en 20% de los trabajadores (Webster *et al.*, 1992). El virus subtipo H1N1 con cepas características porcinas puede también transferirse a los pavos. Los genes de 11 cepas del virus H1N1, aislados de pavos en el curso de 10 años, fueron evaluados con la prueba de inmunotransferencia (*dot-blot*); 7 de los 11 genes tenían las características de los genes de influenza porcina (Wright *et al.*, 1992).

La mayoría de los brotes en los Estados Unidos se presentan en el otoño y se prolongan durante el invierno. El carácter estacional de la enfermedad se atribuye al estrés producido por las fluctuaciones de la temperatura ambiental y los cambios en la alimentación. En un área determinada, la aparición de la enfermedad es simultánea en muchas fincas y afecta prácticamente a todas las pjaras. Esos brotes multicéntricos no están en general relacionados con el movimiento de cerdos de una granja a otra, hecho que indicaría que la infección persiste en la pjarra de una estación a otra. El mecanismo de mantenimiento del virus en los períodos interepizooticos se desconoce. Se ha demostrado que animales infectados experimentalmente pudieron transmitir el virus a animales de contacto hasta tres meses después de la inoculación. Por otra parte, se ha encontrado que el virus de la influenza porcina clásica (H1N1) circula durante todo el año, lo cual contribuye a su persistencia.

EQUINOS. La influenza equina se debe a dos subtipos diferentes del tipo A. En 1956, en la antigua Checoslovaquia se aisló el subtipo A/equine/Prague/1/56/ (H7N7) o virus equino 1, que luego fue aislado en diferentes partes del mundo. El antígeno H del virus equino 1 está relacionado antigénicamente con el de la peste aviar H7N7 y puede proteger a las aves contra dosis letales de este último virus. El segundo subtipo equino, A/equine/Miami/1/63 (H3N8), se aisló por primera vez en los Estados Unidos durante una epizootia que se difundió en todo el país, luego pasó al Canadá y llegó en el mismo año también al Uruguay y a continuación al Brasil. Dos años después del comienzo de la epizootia en los Estados Unidos, el subtipo apareció en Europa y causó grandes epizootias en Francia y Gran Bretaña, pasando luego a Suiza y más tarde al Japón.

El comportamiento de estos virus varía según el estado inmunológico y la densidad de la población equina, y depende asimismo de otros factores. Cuando uno de los subtipos afecta a una población que no tuvo una experiencia previa con el mismo, se produce un brote explosivo con tasas de ataque de 60 a 90%. En poblaciones que han sufrido infecciones anteriores, solo se observa la enfermedad en animales jóvenes o que provienen de áreas indemnes. Desde su aislamiento en 1963, el virus equino 2 ha sufrido una variación antigénica pronunciada con respecto a la cepa prototipo. En la epizootia de 1978–1979, los caballos vacunados con antígeno A/equine/Miami/63 no fueron protegidos contra el virus equino actuante (van Oirschot *et al.*, 1981).

Los dos subtipos continuaron causando durante mucho tiempo brotes de influenza equina en el mundo, sin que el H3N8 (A/equi 2) haya desplazado al subtipo anterior, como se esperaba. A pesar de la coexistencia de los dos subtipos entre los equinos y la oportunidad de recombinación genética, no se pudo comprobar que ello ocurriera. Sin embargo, la hibridación competitiva ARN-ARN y el análisis de secuencias de nucleótidos indicaron que sí hubo un intercambio de los genes víricos que codifican las proteínas internas (Webster *et al.*, 1992). El subtipo H7N7 desapareció prácticamente de los Estados Unidos y Europa pero circula todavía a bajo nivel en el Asia Central. En China se presenta un subtipo H3N8 que por sus caracteres genéticos pareciera proceder de aves y sería de introducción posterior (Webster *et al.*, 1992). En los Estados Unidos, Gran Bretaña y los Países Bajos, se demostró sobre base serológica que las poblaciones humanas de estos países estuvieron afectadas por el virus A/equi 2 u otro antigénicamente similar entre 1889 y 1895. Ese subtipo también se relaciona en forma antigénica con el A/Hong Kong/1/68 (H3N2). En un estudio, los voluntarios humanos expuestos al A/equine/Miami/1/63 se enfermaron y el virus pudo aislarse durante los primeros seis días después de la infección; se recuperó el virus en 4 de las 15 personas hasta el décimo día. En los caballos expuestos al virus "humano" de Hong Kong, se observó una enfermedad febril leve y el virus pudo aislarse hasta cinco días después de la infección. Sin embargo, no se pudo comprobar si esas infecciones cruzadas se presentan en forma natural (Beveridge, 1977).

AVES. Las aves, especialmente las acuáticas, poseen la colección más grande de antígenos de superficie del virus A de influenza: desde el H1 al H14 y del N1 al N9. Actualmente se las considera como el reservorio principal y fuente para los virus de influenza de los mamíferos y el hombre. La inmensa mayoría de los subtipos no son patógenos para las aves domésticas o silvestres. En los patos silvestres, los virus de influenza se replican en el intestino y se eliminan por las heces contaminando el agua, lo que indica que esas aves tienen una manera muy eficiente de transmitir el virus (Webster *et al.*, 1978). También pueden diseminar el virus cuando migran desde el Canadá al sur de los Estados Unidos o desde Siberia al sur de China. Los subtipos predominantes cambian de un año a otro. Se han hecho aislamientos en Australia, el sur de China, Europa occidental e Israel. Los estudios filogenéticos indican que los virus de las aves acuáticas del Canadá y los Estados Unidos son genéticamente distintos de los de Asia, Australia o Europa, debido posiblemente a las diferentes rutas migratorias (Webster *et al.*, 1992). Los virus de la influenza se han aislado de aves domésticas (pollos, patos, pavos) y de aves de vida libre tales como la golondrina del mar (*Sterna hirundo*), el pufino (*Puffinus pacificus*), los patos silvestres y otras especies. El agente etiológico de la peste aviar es uno de los virus A de influenza (H7N7). Los brotes de influenza entre aves tienen a menudo un carácter focal. En 1983–1984, estalló una grave epidemia de influenza en Pennsylvania, Estados Unidos, con 11 millones de aves muertas o sacrificadas en tres estados. Además, en Virginia hubo un total de 125.593 aves muertas en 10 establecimientos. La aparición de esta epidemia fue sorprendente, ya que desde 1929 había habido solo 3 casos de influenza aviar en los Estados Unidos (Anón., 1984). El virus fue identificado como subtipo H5N2 (Oficina Internacional de Epizootias, 1983). La composición antigénica de los virus aviares no se relaciona necesariamente con la virulencia e incluso se han aislado cepas completamente avirulentas, muy relacionadas desde el punto de vista antigénico con las de la peste aviar (Schild, 1981; WHO, 1981).

Los brotes de enfermedad severa por virus de influenza altamente virulentos son más bien raros. Desde 1975 ocurrieron dos brotes en Australia, uno en los Estados Unidos y uno en Inglaterra. Uno anterior se presentó en Irlanda en 1929.

La cepa prototipo de "peste aviar" es A/FPV/Dutch/27 (H7N7). Otra cepa muy virulenta fue la A/Chicken/Pennsylvania/1370/83 (H5N2) que causó grandes estragos en pollos de varios estados de los Estados Unidos. Recientemente hubo un informe de la Oficina Internacional de Epizootias sobre un brote de "peste aviar" en los Países Bajos. Las aves comprometidas fueron 138 emúes, 41 ñandúes, 11 casuarrios y 3 grullas. Se ordenó el sacrificio de todas las aves (Comunicación de la Oficina Internacional de Epizootias a la Organización Panamericana de la Salud, 20 de abril, 1994). Los especialistas en patología no se ponen de acuerdo en la definición del término "peste aviar". Los primeros focos de esa enfermedad se originaron por los subtipos H7N1 y H7N7, que causaron una alta mortalidad de pollos, pavos y otras especies. En Escocia se produjo luego un brote en pollos con muchas muertes por el subtipo H5N1 y en golondrinas por el H5N3. Aunque esos hechos llevaron a creer que los subtipos con hemaglutininas 7 (H7) ó 5 (H5) eran muy patógenos, después se pudo demostrar que hay virus con esas hemaglutininas que son avirulentos. Otros investigadores prefieren la denominación "virus de influenza aviar altamente patógenos" (Easterday y Hinshaw, 1991).

Puesto que las aves, especialmente las acuáticas migratorias, constituyen una posible fuente de recombinación del virus de influenza por su gran riqueza en genes de subtipos, se han realizado investigaciones en aves domésticas o silvestres, y en diversas partes del mundo se ha aislado una gran cantidad de cepas de numerosas especies.

Un rasgo característico de las aves es que el virus de influenza se multiplica tanto en el sistema respiratorio como en el intestino y, una vez eliminado por las heces, el agente contamina el medio ambiente. Las aves acuáticas, en especial los patos domésticos y silvestres, han suscitado especial atención. El virus se puede aislar de la cloaca de estas aves y de las lagunas donde nadan. Los patos domésticos presentan manifestaciones clínicas de influenza, pero este hecho no se observó en los patos silvestres. En un estudio realizado durante cuatro años en aves domésticas de China meridional y Hong Kong, se aislaron virus que tenían 46 diferentes combinaciones de subtipos H y N, la mayoría de ellos (43) obtenidos de patos. La diversidad de virus en la población de patos en esa región puede explicarse por la gran cantidad de estas aves que se producen para el consumo humano y la continua transmisión por vía fecal-oral a patos jóvenes susceptibles que se hallan en las pequeñas lagunas. Además, la zona resulta de gran interés porque constituye una ruta de aves migratorias de diferentes áreas que pueden introducir nuevas combinaciones antigénicas y por la circunstancia de que, al parecer, ciertos virus pandémicos se habrían originado allí (Shortridge, 1982).

Se han aislado virus similares o idénticos a los de influenza clásica porcina (H1N1) de patos silvestres (*Anas platyrhynchos*) en Alemania, y antes en el Canadá, los Estados Unidos y Hong Kong, China. Se ha observado una diferencia en el comportamiento biológico relacionado con el origen del virus: los virus aislados de patos silvestres se multiplican tanto en la tráquea como en el intestino de los patos, mientras que los procedentes de cerdos se multiplican solo en el tracto respiratorio de esas aves. Con el virus aislado de los patos silvestres en Alemania se han podido infectar lechones por vía nasal y por cohabitación, y se ha vuelto a aislar el virus de

ellos; se ha observado sintomatología clínica leve en algunos, sin conversión serológica (Ottis y Bachman, 1980). En un local donde se mantuvieron cerdos y aves, se obtuvo evidencia serológica y epidemiológica de infección de pavos con un agente relacionado con el virus de la influenza clásica porcina (Mohan *et al.*, 1981).

OTRAS ESPECIES. En la antigua Unión Soviética se aisló un virus A de ballenas (*Balaenoptera acutorostrata*) del océano Pacífico, de similitud antigénica con el H1N1 de origen aviar. También se han encontrado anticuerpos para un serotipo humano en focas (*Callorhinus ursinus*). Durante el invierno de 1979 a 1980, en la península de Cape Cod, Estados Unidos, se produjo una mortandad de focas (*Phoca vitulina*) de cuyos pulmones y cerebro se aisló un virus similar al de la "peste aviar" (H7N7). Se estima que alrededor de 20% de las focas murieron y se encontró que la lesión principal fue una consolidación de los pulmones. En 1983 hubo otro brote en focas, pero esta vez la mortalidad no pasó de 4% y el subtipo fue H4N5. Desde el punto de vista biológico, el virus se comportó como una cepa mamífera más que aviar. En experimentos de transmisión, el virus se multiplicó poco en pollos y pavillos, sin causar enfermedad y solo se pudo volver a aislar del tracto respiratorio. En cambio, en hurones, gatos y lechones se multiplicó fácilmente sin causar signos clínicos (Lang *et al.*, 1981; WHO, 1981). El personal que estuvo en contacto con las focas contrajo conjuntivitis y en uno de los miembros se aisló el virus (Webster *et al.*, 1981). En el sur de Suecia se produjo en 1984 un brote de influenza en visones de 33 establecimientos de cría, con una morbilidad de casi 100% y la pérdida por muerte de 3.000 animales. Los signos principales de la enfermedad fueron anorexia, estornudos, tos y aumento de la secreción nasal y ocular. En la autopsia se constató una aguda neumonía intersticial. El subtipo aislado fue H10N4. Hasta ahora la H10 en combinación con varias proteínas superficiales N se ha aislado solo de aves, por lo que se concluyó que el virus era de origen aviar (Klingeborn *et al.*, 1985).

El virus humano A/Hong Kong/68 (H3N2) se aisló de perros en la antigua Unión Soviética y en Taiwán. En Italia y en varios otros países se encontraron en perros anticuerpos para H3N2 y H1N1 (Buonavoglia y Sala, 1983).

La enfermedad en el hombre. El período de incubación dura de 1 a 3 días. La enfermedad se instala en forma brusca, con fiebre, escalofríos, cefalalgia, mialgias, fatiga y, a veces, postración. Son comunes la inflamación conjuntival, lagrimeo intenso, tos no productiva, estornudo, corrimiento nasal, dolor de garganta y deglución dolorosa. En aproximadamente 20% de los pacientes se detectan rales que no siempre indican un compromiso pulmonar. El curso de la enfermedad es rápido y la recuperación se logra en unos 7 días. En general la convalecencia es rápida, pero la tos puede persistir a veces por algún tiempo. En personas de mucha edad, la convalecencia es más prolongada. Las complicaciones más comunes generalmente consisten en infecciones bacterianas secundarias, que se expresan por bronquitis y bronconeumonía. Estas complicaciones son más frecuentes en las personas mayores de 50 años. La tasa de ataque en niños es más alta que en otras edades. En las epidemias periódicas, las complicaciones neumónicas no exceden a 1% de los casos, pero en algunas pandemias la tasa de complicaciones es mucho más alta. Los tipos A y B de la influenza tienen una sintomatología similar. La infección por el virus de tipo C ocasiona una enfermedad más leve, generalmente afebril, con una coriza más pronunciada. El tratamiento de la influenza no complicada es generalmente sintomático. Los pacientes deben guardar cama, tomar bastante líquido y tratar la fiebre y la tos.

La amantadina reduce a la mitad la duración de la enfermedad (Betts y Douglas, 1991), pero tiene algunos efectos colaterales indeseables (mareos, insomnio y falta de concentración) que son reversibles; también es eficaz la rimantadina. Otro problema que se plantea es la aparición de cepas de virus resistentes a los antiviricos.

En el caso de complicaciones pulmonares con infecciones bacterianas superpuestas, hay que tratar al paciente con antibióticos. Como medidas de sostén se recomienda cuidar el equilibrio de líquidos y electrólitos, y la ventilación asistida (Betts y Douglas, 1991).

La enfermedad en los animales. La sintomatología es, en general, parecida a la de la influenza humana.

En los cerdos la enfermedad se caracteriza por un comienzo brusco, pérdida de apetito, tos, secreción nasal y ocular, disnea, fiebre, postración y una recuperación rápida. Las lesiones en el aparato respiratorio se desarrollan y se resuelven rápidamente, excepto en los casos en los que hay complicaciones. En animales con anticuerpos contra el subtipo actuante la infección puede transcurrir en forma asintomática. Cuando no hay complicaciones, la tasa de letalidad es de 1 a 3%. En Quebec, Canadá, hubo un brote de influenza que afectó a 7 pjaras con un síndrome respiratorio expresado por fiebre, disnea y respiración abdominal. En la autopsia se notó una linfadenopatía generalizada, congestión hepática y consolidación de los pulmones. Las lesiones histopatológicas fueron de una neumonía proliferativa y células necrotizantes en los alvéolos. Se aisló un virus del tipo A de influenza; no se observaron reacciones cruzadas con los subtipos humanos H1N1, H2N2, H3N2 cuando se practicó la prueba de inhibición de la hemaglutinación. Los lechones gnotobióticos inoculados con ese virus desarrollaron el mismo tipo de lesiones (Dea *et al.*, 1992).

La influenza equina tiene un período de incubación de 2 a 3 días. Se caracteriza por una fiebre alta, catarro nasal agudo con secreción serosa, tos seca, mialgias y traqueobronquitis, disnea y depresión. El curso dura de 2 a 10 días y la convalecencia de 1 a 3 semanas. La enfermedad suele ser grave en los potrillos de corta edad, en los cuales ocasiona una neumonía vírica a menudo mortal. También se observó con cierta frecuencia una miocarditis intersticial por el virus 2, durante o después del curso de la enfermedad. La mortalidad en los caballos adultos es casi nula. En general, el virus equino 2 (H3N8) produce una enfermedad más grave que el virus 1 (H7N7).

En las focas la enfermedad se caracterizó por neumonía y mortalidad alta estimada en 20% de la población afectada, pero no se sabe si intervinieron otros agentes en esa patología.

En las aves, el efecto de la infección por los virus de influenza varía desde una enfermedad grave, tal como la "peste aviar", hasta una de sintomatología leve o inaparente. La epidemia de influenza aviar de 1983–1984 en los Estados Unidos, originada por el subtipo H5N2 (véase Presentación en los animales), demuestra que la "peste aviar" (H7N7) no es el único subtipo gripal que puede causar grandes estragos entre las aves domésticas. La sintomatología habitual consiste en inapetencia, menor producción de huevos, pérdida de pigmento en los huevos (especialmente de pavos), huevos deformados y a veces sin cáscara. Los signos comunes son tos, estornudos, lagrimeo, sinusitis, edema facial, cianosis, desórdenes nerviosos y diarrea. En los pollitos, la mortalidad puede ser pronunciada. El grado de la severidad de la enfermedad causada por un virus determinado de influenza puede variar con la espe-

cie de ave. Easterday y Hinshaw (1991) citando a Murphy dan como ejemplo un brote por H3N8 en patos y pavos en Irlanda, en el que los patos no mostraron signos de enfermedad, mientras los pavos tenían signos clínicos manifiestos.

La infección en las aves silvestres suele ser subclínica. Sin embargo, en 1961, en Sudáfrica se comprobó un brote con una tasa alta de letalidad en la golondrina de mar o charrón común *Sterna hirundo*.

Fuente de infección y modo de transmisión. La infección interhumana se produce por contacto directo, mediante gotitas de Fliigge que penetran por las vías respiratorias superiores. El virus también puede transmitirse por intermedio de objetos recién contaminados por secreciones de una persona infectada. Los locales cerrados y la aglomeración favorecen la transmisión. La infección confiere inmunidad para el subtipo específico. En general la resistencia adquirida es más baja, de una especificidad más estricta y de duración menor en niños que en adultos. Con el aumento de la edad y las exposiciones sucesivas a virus antigénicamente relacionados, la base inmunológica se amplía. Una comunidad que ha experimentado un brote importante tiene casi siempre una incidencia baja de influenza del mismo subtipo por unos 3 ó 4 años.

Uno de los rasgos más notables y que inciden con más peso en la epidemiología de la influenza humana son los cambios antigénicos del virus y la aparición de nuevas variantes y subtipos de los mismos. Se pueden diferenciar dos clases de variaciones, una menor y gradual o desviación antigénica (*drift*) que sufren los virus al transcurrir el tiempo desde su primera aparición, sin cambios esenciales en el subtipo, y un cambio mayor (*shift*) que implica la sustitución de uno o de ambos antígenos de superficie (H y N). La variación más marcada se ha observado en el tipo A, y las epidemias y pandemias más extensas se produjeron a raíz de la emergencia de nuevos subtipos. El virus H1N1 fue prevalente desde su identificación en 1933 hasta 1956. En 1957, surgió un subtipo completamente nuevo con la composición H2N2, que reemplazó al anterior y ocasionó la pandemia de influenza "asiática". Este subtipo estuvo activo hasta 1967. En 1968, surgió otro subtipo A/Hong Kong/68 (H3N2), que también causó una pandemia. Luego, en 1977, reapareció el subtipo H1N1 después de 20 años. Estos cambios bruscos permiten una rápida expansión al virus A de influenza, ya que la población humana carece de anticuerpos para los nuevos subtipos. En el caso de la reaparición de H1N1, la epidemia afectó sobre todo a niños y adolescentes, que no tenían ninguna experiencia anterior con este subtipo. En 1977, también estuvo activa una variante menor del virus Hong Kong (H3N2) y en una misma comunidad podían aislarse los dos subtipos. En 1981, una variante menor de H3N2 (A/Bangkok/79) y una variante de H1N1 (A/Brazil/78) continuaban originando brotes. Hasta ese entonces no se había presentado la actividad simultánea de dos subtipos (Stuart-Harris, 1981). Las variaciones menores (*drifts*) podrían explicarse por el pasaje del virus a través de poblaciones parcialmente inmunes. El gran problema que se plantea es saber cómo y dónde se originan los cambios bruscos (*shifts*) que comportan el reemplazo total de uno o ambos antígenos de superficie y la aparición de un nuevo subtipo. Hay dos hipótesis al respecto: en una, se supone que los nuevos subtipos antigénicos surgen por mutación debido a la presión de la inmunidad adquirida por la población; en la otra, se supone que las nuevas cepas pandémicas surgen de la recombinación de cepas humanas y animales preexistentes. La segunda hipótesis recibe cada vez más apoyo al haberse

comprobado en forma experimental que los subtipos de diversos huéspedes se recombinan fácilmente cuando se los cultiva juntos en embrión de pollo o en huéspedes animales (cerdos o pavos) en condiciones naturales simuladas. El cúmulo de evidencias parece indicar sobre todo que las aves acuáticas serían los posibles huéspedes primitivos del virus A y principal laboratorio de recombinaciones genéticas para la formación de nuevos subtipos. Al respecto, deben tenerse en cuenta los numerosos subtipos de virus A que han sido aislados de aves acuáticas, especialmente patos silvestres, y el hecho de que todos los antígenos de las cepas de mamíferos están presentes en los subtipos aviares. Asimismo, se supone que los mamíferos, en especial los cerdos, pueden intervenir en esas recombinaciones. En cambio, la hipótesis de mutación resulta poco atrayente después de haberse comprobado que la cepa A/Hong Kong/68 (H3N2) tenía un antígeno hemaglutinante (H) distinto al de las cepas inmediatamente anteriores a la pandemia de 1968, por lo que es difícil creer que tal salto pueda haber ocurrido en una sola mutación. Los partidarios de la hipótesis de la recombinación se inclinan a creer que el nuevo virus surgió como híbrido de una cepa humana y una animal: la neuraminidasa habría sido aportada por una vieja cepa asiática del hombre y la hemaglutinina por una cepa animal. Al respecto, conviene recordar que cada uno de los subtipos se compone de una combinación de uno de los nueve antígenos N (neuraminidasa) y de uno de los 14 antígenos H (hemaglutinina). La posibilidad de que los animales contribuyan al fondo genético común de los virus A humanos está sustentada también por el hecho de que los cambios bruscos de antígenos superficiales no se producen en el virus tipo B humano, que no tiene contrapartes en los animales inferiores (Stuart-Harris, 1981). Una de las objeciones mayores a la hipótesis de recombinación de virus animales y humanos consistía en que los virus humanos se transmiten con poca frecuencia a los animales y en que la transmisión de los animales al hombre ocurre muy raramente (Kilbourne, 1978). Esta objeción es poco válida, por lo menos en parte, desde que se comprobó la difusión del virus Hong Kong (H3N2) en cerdos, bovinos, perros y aves en diversas partes del mundo, después de la pandemia humana de 1968. Con respecto a la transmisión del animal al hombre, es cierto que se presenta con baja frecuencia y cuando lo hace no suele originar casos secundarios o estos son poco numerosos. La barrera especie-específica no es estricta y, como se ha indicado antes, una cepa aviar pudo causar un brote epidémico en mamíferos marinos (en focas de los Estados Unidos o ballenas del océano Pacífico). Aún falta resolver numerosos interrogantes. Con los auspicios de la Organización Mundial de la Salud se están realizando intensas investigaciones para dilucidar este problema de indudable importancia en la epidemiología y la prevención.

Además de la posible importancia que tendrían los virus de influenza A de los mamíferos inferiores y de las aves en el origen de subtipos pandémicos humanos, conviene recapitular en forma breve los casos de transmisión de virus animales al hombre. A partir de 1974, en Minnesota y Wisconsin, Estados Unidos, se han comprobado casos esporádicos de influenza en personas que estaban en contacto con cerdos y los virus aislados se identificaron como de la influenza clásica porcina (H1N1). En todos estos episodios los casos humanos secundarios fueron poco frecuentes (Easterday, 1978). Las infecciones humanas por un virus similar al de la influenza porcina se presentan también en personas sin un contacto conocido con cerdos o pavos. Un caso se presentó en 1982 en una niña inmunodeficiente con una leucemia linfoblástica aguda, que falleció de neumonía fulminante y de la cual se

aisló un virus de estrecha relación antigénica con el A/New Jersey/8/76 (H1N1) (véase más adelante). Si bien 5 de los 47 integrantes del personal hospitalario tenían títulos elevados para ese virus, no hay seguridad de que no representaran una respuesta anamnésica o heterotípica por otros virus H1N1. De cualquier manera, este hecho parecería indicar que la transmisión interhumana por el virus "porcino" es limitada y que ese agente tiene escasa potencialidad para provocar brotes epidémicos en el hombre (Patriarca *et al.*, 1984).

Un brote de influenza en la base militar de Fort Dix, Nueva Jersey, Estados Unidos, provocó alarma cuando se aisló de varios reclutas un virus con las características del virus de la influenza porcina A/New Jersey/8/76 (H1N1). La preocupación residió en el hecho de que la pandemia de 1918, con numerosas muertes, se había atribuido a un subtipo similar y muchos investigadores la relacionaron con porcinos. La transmisión interhumana de esta cepa fue más bien limitada. En un estudio epidemiológico se comprobó que unas 500 personas, de las 12.000 que se encontraban en la base militar, se habían infectado con la cepa "porcina". Esta es una tasa baja si se considera que los reclutas, por su edad, no podían tener anticuerpos para el subtipo epidémico H1N1. El período de actividad del virus fue también limitado, y no se extendió más allá de cinco semanas, mientras que continuó activo el virus A/Victoria/3/75 (H3N2), una variante de la cepa Hong Kong, que circulaba de modo simultáneo. No fue posible comprobar la fuente inicial de la infección del virus "porcino" que intervino en algo menos de 10% de los casos de influenza registrados en la base militar. La importancia de ese episodio reside en que por primera vez se comprobó que el virus porcino puede propagarse de hombre a hombre, sin necesidad de exposición directa a cerdos infectados. En los Estados Unidos se han encontrado anticuerpos para el virus de influenza porcina o similar en personas mayores de 50 años; este hecho sugiere que en la población humana preveleían virus antigénicamente similares hasta 1930. También hay indicaciones de que pueden haberse presentado infecciones ocasionales con virus porcino entre personas en contacto frecuente con cerdos. También en el episodio que ocurrió en Wisconsin una mujer se enfermó y murió por un virus de influenza después de visitar una feria-exposición. En 76% de los expositores se detectaron anticuerpos para H1N1. La infección no se propagó a la comunidad. Indudablemente hay una restricción en la transmisión entre especies; además cada especie animal, exceptuando las aves acuáticas migratorias, tiene un número limitado de subtipos. Webster *et al.* (1992) consideran varias explicaciones sobre los determinantes del fenómeno. La explicación más atrayente es la especificidad del receptor del antígeno de superficie H en cada especie animal. Además, en muchas especies animales se ha encontrado inhibidores competitivos del receptor para H en el suero, que pueden limitar el número de especies afectadas. Hay también evidencias de que la neuraminidasa interviene en esta restricción, pero se desconoce el mecanismo.

El episodio de transmisión de focas al hombre (véase Presentación en los animales) de un virus similar al de la peste aviar (H7N7) demuestra asimismo que en ciertas circunstancias el agente de la influenza puede atravesar la barrera de especie. Otro ejemplo de transferencia de una especie animal a otra fue la transmisión de virus de influenza tipo A (H1N1) de cerdos en Bretaña, Francia, en 1981 y 1982-1983, a pavos en 1983 (Aymard *et al.*, 1985).

Los epidemiólogos llaman la atención sobre el hecho de que las cepas pandémicas se hayan originado casi todas en China. La distribución de patos silvestres y

domésticos está condicionada por la disponibilidad de aguas superficiales tales como los lagos y las lagunas. China es el país que más patos domésticos posee y está en la ruta migratoria de los patos árticos. Los patos silvestres, *Anas platyrhynchos* diseminan la gran colección de subtipos de influenza que poseen durante la migración al sur, contaminando con su excreta las lagunas del sur de China. Los patos domésticos adquieren la infección en el agua y aparecen cepas potencialmente infecciosas. También el cerdo es muy común en China y, como se sabe, esos animales son importantes en la transmisión a otras especies animales. Hasta ahora hay solo evidencias circunstanciales de que los virus pandémicos surgen del sur de China (Webster *et al.*, 1992).

La influenza entre los animales también se propaga mediante aerosoles, por contacto directo o indirecto. Aunque las epizootias son en general estacionales, se cree que, como en el caso de la influenza humana, los virus están activos durante todo el año y originan casos esporádicos que no se diagnostican. Si bien se ha podido comprobar experimentalmente en los cerdos el estado de portador por un tiempo limitado, se requieren más investigaciones al respecto en las especies animales. Entre las aves, el virus puede transmitirse por aerosoles y por vía fecal oral.

Papel de los animales en la epidemiología. Aún no se ha confirmado el papel de los virus de los mamíferos inferiores y de las aves en la génesis de las cepas humanas; no obstante, la mayor parte de los investigadores se inclinan a aceptar esta hipótesis.

La influenza encuadra dentro de la definición de zoonosis propuesta por la Organización Mundial de la Salud, pero los casos conocidos de infección de virus "animales" transmitida por mamíferos inferiores y aves al hombre son pocos. También se produce la transmisión inversa del hombre a los animales.

Diagnóstico. Cuando se produce una epidemia, el diagnóstico se basa casi siempre sobre el cuadro clínico. Pocas veces se diagnostican los casos que pueden presentarse en períodos interepidémicos. La confirmación por laboratorio se obtiene mediante el aislamiento del virus. Con ese propósito, se inoculan lavados o hisopados de garganta y nariz recogidos durante los primeros días de la enfermedad en embriones de pollo y cultivos celulares. Para identificar y tipificar el virus se emplean diferentes técnicas serológicas. El diagnóstico serológico se basa sobre la comprobación de un incremento de cuatro o más veces en el título de anticuerpos entre las muestras obtenidas en el período agudo y en el de convalecencia. Se pueden emplear las pruebas de inhibición de la hemaglutinación, de fijación del complemento y de neutralización.

Control. Las medidas preventivas son esencialmente las siguientes: las personas expuestas a mayores riesgos, tales como ancianos, pacientes crónicos pulmonares, cardíacos, nefríticos o metabólicos, pueden protegerse mediante la vacunación. El grado de protección que confieren las vacunas inactivadas depende de su potencia y de los componentes antigénicos que contienen; es decir, si estos corresponden o no a los virus que actúan en la epidemia. Las continuas desviaciones antigénicas en las cepas actuantes obligan a los laboratorios que elaboran las vacunas a cambiar su composición. Con tal propósito, la OMS reúne anualmente a los expertos para aconsejar sobre la composición de la vacuna. Las recomendaciones se basan en diferentes fuentes: datos epidemiológicos, encuestas serológicas y análisis de las caracte-

rísticas antigénicas de millares de virus aislados. Los tres subtipos antigénicos que están circulando son A (H1N1), A (H3N2) y el tipo B. En 1992–1993 se recomendó la cepa A/Beijing/32/92 (H3N2), pero para la estación de influenza 1993–1994 se recomendó cambiarla por A/Shangdong/9/93 (H3N2), que es más afín con las que se estaban aislando entonces. Los otros dos componentes son A/Singapore/6/86 (H1N1) y la cepa B/Panamá/45/90. Los estudios realizados en quienes recibieron la vacuna trivalente, dieron los siguientes resultados de positividad a la prueba de inhibición de la hemaglutinación: 55 a 70% en niños, 65 a 90% en adultos y 50 a 80% en ancianos (títulos ≥ 40 para H3N2). Para el subtipo A (H1N1) se detectaron anticuerpos (títulos ≥ 40) en 70 a 90% de los niños, 95 a 97% de los adultos y 60 a 85% de los ancianos (WHO, 1994). Si bien no todos los vacunados quedan protegidos, los que se enferman lo hacen en forma mucho más leve. Se están estudiando vacunas de virus vivo atenuado con el fin de emplearlas en gran escala ante una pandemia que podría surgir en alguna parte del mundo y que otorgaría tiempo suficiente para preparar el inmunógeno y aplicarlo antes de la llegada de la onda epidémica.

Durante las epidemias es conveniente evitar las aglomeraciones.

Los casos de influenza deben notificarse a las autoridades nacionales y a la Organización Mundial de la Salud.

Para la protección de los equinos se dispone de una vacuna bivalente (A/eq-1 y A/eq-2) inactivada. Se debe efectuar una vacunación con dos dosis, espaciadas entre sí de 6 a 12 semanas y suministrar un refuerzo cada año.

En la antigua Checoslovaquia se han empleado con éxito vacunas contra la influenza porcina.

Bibliografía

Andrewes, C.H., H.G. Pereira. *Viruses of vertebrates*. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1972.

Avian influenza outlook improving. *J Am Vet Med Assoc* 184:629-630, 1984.

Aymard, M., A.R. Douglas, M. Fontaine *et al.* Antigenic characterization of influenza A (H1N1) viruses recently isolated from pigs and turkeys in France. *Bull World Health Organ* 63:537-542, 1985.

Beare, A.S. Live viruses for immunization against influenza. *Progr Med Virol* 20:49-83, 1975.

Benenson, A.S., ed. *El control de las enfermedades transmisibles en el hombre*. Decimoquinta edición, 1992. Informe Oficial de la Asociación Estadounidense de Salud Pública. Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud; 1992. (Publicación Científica 538).

Betts, R.F., R. Gordon Douglas. Virus de la influenza. En: Mandell, G.L., R.G. Douglas, Jr., J.E. Bennett, eds. *Enfermedades infecciosas. Principios y práctica*. Vol. 1. 3a. ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1991.

Beveridge, W.I. Origen de las pandemias de gripe. *Crónica de la OMS* 29:513-515, 1975.

Beveridge, W.I. *Influenza: the last great plague. An unfinished story of discovery*. New York: Prodist; 1977.

Bibrack, B. Vergleichende serologische Untersuchungen über das Vorkommen von Schweineinfluenza- und Influenza A2-Hongkong-Infektionen bei Schweinen in Bayern. *Zentralbl Veterinarmed [B]* 19:397-405, 1972.

Bryans, J.T., E.R. Doll, J.C. Wilson, W.H. McCollum. Immunization for equine influenza. *J Am Vet Med Assoc* 148:413-417, 1966.

Buonavoglia, C., V. Sala. Indagine sierologica in cani sulla presenza di anticorpi verso ceppi di virus influenzali umani tipo A. *Clin Vet (Milan)* 106:81-83, 1983.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Influenza: United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 25:47-48, 1976.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: influenza activity—United States and worldwide, 1993-94 season, and composition of the 1994-95 influenza vaccine. *MMWR Morb Mort Wkly Rep* 43:179-183, 1994.

Dacso, C.C., R.B. Couch, H.R. Six, J.F. Young, J.M. Quarles, J.A. Kasel. Sporadic occurrence of zoonotic swine influenza virus infection. *J Clin Microbiol* 20:833-835, 1984.

Davenport, F.M. Influenza viruses. En: Evans, A.S., ed. *Viral infections of humans: epidemiology and control*. New York: Plenum; 1976.

Dea, S., R. Bilodeau, R. Sauvageau, C. Montpetit, G.P. Martineau. Antigenic variant of swine influenza virus causing proliferative and necrotizing pneumonia in pigs. *J Vet Diagn Invest* 4:380-392, 1992.

Easterday, B.C. Influenza. En: Hubbert, W.T., W.F. McCulloch, P.R. Schnurrenberger, eds. *Diseases transmitted from animals to man*. 6th ed. Springfield: Thomas; 1975.

Easterday, B.C. *The enigma of zoonotic influenza. Proceedings, 3rd Munich Symposium on Microbiology*. Munich, 1978.

Easterday, B.C., V.S. Hinshaw. Influenza. En: Calnek, B.W., H.J. Barnes, C.W. Beard, W.M. Reid, H.W. Yoder, Jr., eds. *Diseases of poultry*. 9th ed. Ames: Iowa State University Press; 1991.

Fenner, F.J., E. Poul, J. Gibbs *et al.* *Veterinary virology*. 2nd ed. San Diego: Academic Press; 1993.

Francis, T., H.F. Maassab. Influenza viruses. En: Horsfall, F.L., I. Tamm, eds. *Viral and rickettsial infections of man*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott; 1965.

Guo, Y.J., F.G. Jin, P. Wang *et al.* Isolation of influenza C virus from pigs and experimental infection of pigs with influenza C virus. *J Gen Virol* 64(Pt 1):177-182, 1983.

Haesebrouck, F., P. Biront, M.B. Pensaert, J. Leunen. Epizootics of respiratory tract disease in wine in Belgium due to H3N2 influenza virus and experimental reproduction of disease. *Am J Vet Res* 46:1926-1928, 1985.

Harkness, J.W., G.C. Schild, P.H. Lamont, C.M. Brand. Studies on relationships between human and porcine influenza. I. Serological evidence of infection in swine in Great Britain with an influenza A virus antigenically like human Hong Kong-68 virus. *Bull World Health Organ* 46:709-719, 1972.

Hinshaw, V.S., W.J. Bean, Jr., R.G. Webster, B.C. Easterday. The prevalence of influenza viruses in swine and the antigenic and genetic relatedness of influenza viruses from man and swine. *Virology* 84:51-62, 1978.

Hirano, T., Y. Ogawa, H. Goto, K. Shimizu, S. Noro, N. Sakurada. Prevalence of Hong Kong (H3N2) influenza virus-antibody in swine. *Nippon Juigaku Zasshi* 47:633-638, 1985.

Homma, M. Epidemiological characteristics of type C influenza viruses. En: Kendal, A.P., P.A. Patriarca, eds. *Options for the control of influenza*. New York: Alan R. Liss; 1986. [Citado en Manuguerra y Hannoun, 1992].

Kaplan, M.M. The epidemiology of influenza as a zoonosis. *Vet Rec* 110:395-399, 1982.

Kaplan, M., W.I. Beveridge. WHO coordinated research on the role of animals in influenza epidemiology: introduction. *Bull World Health Organ* 47:439-448, 1972.

Kawano, J., T. Onta, H. Kida, R. Yanagawa. Distribution of antibodies in animals against influenza B and C viruses. *Jpn J Vet Res* 26:74-80, 1978.

Kilbourne, E.D. Pandemic influenza: molecular and ecological determinants. En: Kurstak, E., K. Marmoresch, eds. *Viruses and environment*. New York: Academic Press; 1978.

Klingeborn, B., L. Englund, R. Rott, N. Juntti, G. Rockborn. An avian influenza A virus killing a mammalian species—the mink. Brief report. *Arch Virol* 86:347-351, 1985.

Knez, V. Familia Orthomyxoviridae. En: Carballal, G., J.R. Oubiña, eds. *Virología médica*. Buenos Aires: El Ateneo; 1991.

Kundin, W.D. Hong Kong A-2 influenza infection among swine during a human epidemic in Taiwan. *Nature* 228:857, 1970.

Lang, G., A. Gagnon, J.R. Geraci. Isolation of an influenza A virus from seals. *Arch Virol* 68:189-195, 1981.

Laver, W.G., R.G. Webster, C.M. Chu. From the National Institutes of Health. Summary of a meeting on the origin of pandemic influenza viruses. *J Infect Dis* 149:108-115, 1984.

Manuguerra, J.C., C. Hannoun. Natural infection of dogs by influenza C virus. *Res Virol* 143:199-204, 1992.

McQueen, J.L., J.H. Steele, R.Q. Robinson. Influenza in animals. *Adv Vet Sci* 12:285-336, 1968.

Mohan, R., Y.M. Saif, G.A. Erickson, G.A. Gustafson, B.C. Easterday. Serologic and epidemiologic evidence of infection in turkeys with an agent related to the swine influenza virus. *Avian Dis* 25:11-16, 1981.

Nakajima, K., S. Nakajima, K.F. Shortridge, A.P. Kendal. Further genetic evidence for maintenance of early Hong Kong-like influenza A (H3N2) strains in swine until 1976. *Virology* 116:562-572, 1982.

Oficina Internacional de Epizootias (OIE). Otras enfermedades. *Bull OIE* 95:30-32, 1983.

Organisation mondiale de la Santé (OMS). Révision du système de nomenclature des virus grippaux: Memorandum OMS. *Bull World Health Organ* 58:877-883, 1980.

Ottis, K., P.A. Bachman. Occurrence of Hsw IN1 subtype influenza A viruses in wild ducks in Europe. *Arch Virol* 63:185-190, 1980.

Patriarca, P.A., A.P. Kendal, P.C. Zakowski *et al.* Lack of significant person-to-person spread of swine influenza-like virus following fatal infection in an immunocompromised child. *Am J Epidemiol* 119:152-158, 1984.

Pensaert, M., K. Ottis, J. Vandeputte, M.M. Kaplan, P.A. Bachmann. Evidence for the natural transmission of influenza A from wild ducks to swine and its potential importance for man. *Bull World Health Organ* 59:75-78, 1981.

Pérez Breña, M.P., C. López Galindez, A. Llácer, E. Nájera, E. Valle, R. Nájera. Estudio seroepidemiológico en la especie humana y en cerdos de la nueva cepa de influenza de tipo porcino. *Bol Oficina Sanit Panam* 88:146-154, 1980.

Robinson, R.Q., W.R. Dowdle. Influenza: a global problem. En: Sanders, M., M. Schaeffer, eds. *Viruses affecting man and animals*. St. Louis: Green; 1971.

Sánchez, G., M. Vicente. Anticuerpos para influenza A en sueros de cerdos de diferentes regiones de Chile. *Bol Inst Salud Publ Chile* 25:248-252, 1984.

Schild, G.C. Influenza infections in lower mammals and birds. En: Kurstak, E., C. Kurstak, eds. *Comparative diagnosis of viral diseases*. Vol. 4. New York: Academic Press; 1981.

Schild, G.C., C.M. Brand, J.W. Harkness, P.H. Lamont. Studies on relationships between human and porcine influenza. 2. Immunological comparisons of human A-Hong Kong-68 virus with influenza A viruses of porcine origin. *Bull World Health Organ* 46:721-728, 1972.

Shortridge, K.F. Avian influenza A viruses of southern China and Hong Kong: ecological aspects and implications for man. *Bull World Health Organ* 60:129-135, 1982.

Shortridge, K.F., R.G. Webster, W.K. Butterfield, C.H. Campbell. Persistence of Hong Kong influenza virus variants in pigs. *Science* 196:1454-1455, 1977.

Stuart-Harris, C.H. Virus of the 1918 influenza pandemic. *Nature* 225:850-851, 1970.

Stuart-Harris, C.H. The epidemiology and prevention of influenza. *Am Sci* 69:166-172, 1981.

Tumova, B., G.C. Schild. Antigenic relationships between type A influenza viruses of human, porcine, equine and avian origin. *Bull World Health Organ* 47:453-460, 1972.

van Oirschot, J.T., N. Masurel, A.D. Huffels, W.J. Anker. Equine influenza in the Netherlands during winter of 1978-1979; antigenic drift of the A-equine 2 virus. *Tijdschr Diergeneeskde* 106(Suppl):3:80-84, 1981.

Wallace, G.D. Natural history of influenza in swine in Hawaii: swine influenza virus (Hsw 1N1) in herds not infected with lungworms. *Am J Vet Res* 40:1159-1164, 1979.

Wallace, G.D. Natural history of influenza in swine in Hawaii: prevalence of infection with A/Hong Kong/68 (H3N2) subtype virus and its variants, 1974-1977. *Am J Vet Res* 40:1165-1168, 1979.

Webster, R.G., W.G. Laver. Antigenic variation of influenza viruses. En: Kilbourne, E.D., ed. *The influenza viruses and influenza*. New York: Academic Press; 1975.

Webster, R.G., W.G. Laver, B. Tumova. Studies on the origin of pandemic influenza viruses. V. Persistence of Asian influenza virus hemagglutinin (H2) antigen in nature? *Virology* 67:534-543, 1975.

Webster, R.G., M. Yakhno, V.S. Hinshaw, W.J. Bean, K.G. Murti. Intestinal influenza: replication and characterization of influenza viruses in ducks. *Virology* 84:268-278, 1978.

Webster, R.G., J. Geraci, G. Petursson, K. Skimisson. Conjunctivitis in human beings caused by influenza A virus of seals. *N Engl J Med* 304:911, 1981.

Webster, R.G., W.J. Bean, O.T. Gorman, T.M. Chambers, Y. Kawaoka. Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiol Rev* 56:152-179, 1992.

Wells, D., D.J. Hopfensperger, N.H. Arden *et al.* Swine influenza virus infections. Transmission from ill pigs to humans at a Wisconsin agricultural fair and subsequent probable person-to-person transmission. *JAMA* 265:478-481, 1991.

World Health Organization (WHO). The ecology of influenza viruses: a WHO memorandum. *Bull World Health Organ* 59:869-873, 1981.

World Health Organization (WHO). Influenza in the world. October 1985-September 1986. *Wkly Epidemiol Rep* 62:21-23, 1987.

World Health Organization (WHO). Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 1994-1995 season. *Wkly Epidemiol Rep* 69:53-55, 1994.

Wright, S.M., Y. Kawaoka, G.B. Sharp, D.A. Senne, R.G. Webster. Interspecies transmission and reassortment of influenza A viruses in pigs and turkeys in the United States. *Am J Epidemiol* 136:488-497, 1992.

POLIARTRITIS EPIDÉMICA

CIE-10 B33.1 Enfermedad del Río Ross

Sinonimia. Fiebre del Río Ross.

Etiología. Virus Río Ross (RR) de genoma ARN, perteneciente al género *Alphavirus* (grupo A de arbovirus), familia *Togaviridae*. Se han encontrado diferencias antigénicas entre las cepas del norte de Queensland y las de la costa de Nueva Gales del Sur en Australia (Woodrooffe *et al.*, 1977). Como todos los *Alphavirus*, el virión del RR es esférico, de 60 a 70 nm de diámetro y con una envoltura de bicapa lipídica; la cápside tiene forma icosaédrica.

El virus RR pertenece al complejo Semliki, que está integrado también por los virus Mayaro, Chikungunya, O'nyong-nyong, Bebaru y Getah.¹

Distribución geográfica. El virus se conocía solo en Australia, Nueva Guinea y las islas Solomón, pero a partir de 1979 el área geográfica se amplió a las islas del Pacífico Sur: Fidji, Samoa estadounidense, Nueva Caledonia y Cook.

Presentación. La poliartritis epidémica es la más común de las infecciones por arbovirus en Australia y en todos los estados aparecen casos de la enfermedad. En ese país se notificaron 47.059 casos en el período 1991-2000, con un promedio de 4.705 casos al año y una variación que va de un mínimo de 2.571 casos en 1995 a un tope de 7.750 casos en 1996 (Communicable Diseases Network Australia, 2002). La epidemia más extensa se presentó en las islas del Pacífico, donde el virus penetró por primera vez en 1979 en una población completamente susceptible. En Fidji se ha estimado que hubo alrededor de 50.000 casos clínicos y que, a juzgar por las encuestas serológicas, se infectaron alrededor de 300.000 de los 630.000 habitantes de las islas (Miles y Mataika, 1981). En la Samoa estadounidense habrían sido afectados 13.500 de los 31.000 habitantes (Tesh *et al.*, 1981). En Rarotonga, la más poblada de las islas Cook, la infección se presentó en la mayoría de los habitantes (Rosen *et al.*, 1981). A principios de 1992 se inició una epidemia en Australia que se prolongó por varios meses durante 1993. Se notificaron 5.516 casos, con una incidencia ajustada de 36,4 por 100.000 habitantes. El estado de Queensland fue el más afectado con una tasa anual de 139,6 por 100.000 habitantes y el Territorio Norte con 134,1 por 100.000 habitantes. La estacionalidad de la infección fue muy marcada, con 1.602 casos en marzo y solo 123 casos en julio (WHO, 1994).

Las epidemias suelen producirse después de lluvias copiosas, cuando hay una gran densidad de mosquitos vectores.

Con el fin de evaluar el estado inmunitario de la población de Nueva Gales del Sur y del norte de Victoria, expuesta a alto riesgo a arbovirus tales como el RR y los de las encefalitis australianas (encefalitis del Valle de Murray y Kunjin), en 1991 se examinaron 2.873 sueros con la prueba de inhibición de la hemaglutinación. La prevalencia más alta de reaccionantes alcanzó a 72% de la población de un distrito y la más baja a 25% de la población de otro. La prevalencia fue más alta que en 1981. La seroconversión fue de 8,5% durante la década de 1981 a 1991 (Hawkes *et al.*, 1993). La enfermedad es poco común en los niños; afecta sobre todo al grupo de 30 a 39 años de edad.

En todas las áreas donde el virus es activo, se han encontrado altas tasas de reaccionantes serológicos entre los mamíferos domésticos y silvestres.

La enfermedad en el hombre. Se estima que el período de incubación es de 3 a 21 días y más, con una media de 9 días. La sintomatología puede variar desde un episodio de pocos días de fiebre, a menudo no más de 38 °C, hasta el cuadro clásico de poliartritis. Las artritis no se presentan en niños y son más severas y persistentes en personas de edad más avanzada. De preferencia, la enfermedad ataca las articulaciones del tobillo, los dedos, las rodillas y muñecas, pero puede afectar a cualquiera de las otras. Algunos pacientes sufren de artralgiás durante varios meses. Las artritis constituyen el signo más prominente de la enfermedad y de allí proviene el nombre

¹ El virus Getah ha sido aislado de equinos y cerdos. En los equinos del Japón causó una epizootia con manifestaciones de exantema febril y edema de los miembros posteriores. El virus se transmite por mosquitos y es activo en la parte norte de Australia, Camboya, Japón, Malasia y la antigua Unión Soviética. Ha sido aislado repetidas veces de *Aedes vexans* y de otros mosquitos.

“poliartritis epidémica”. Otro signo que se presenta entre 40 y 70% de los casos, tanto en niños como en adultos, es la erupción cutánea maculopapular. La erupción puede persistir durante 5 meses, aunque generalmente desaparece en menos tiempo (Mudge y Aaskov, 1983; Fraser, 1986). El término medio de incapacidad es de alrededor de 6 semanas, tal como resultara del análisis de 1.196 casos con diagnóstico de laboratorio que se presentaron durante una epidemia de grandes proporciones en Nueva Gales del Sur en 1983–1984 (Hawkes *et al.*, 1985). La enfermedad es autolimitante.

La poliartritis tiene un cuadro clínico que esta enfermedad comparte con otros cinco alfavirus: Barmah Forest, Mayaro, Chikungunya, O'nyong-nyong y Sindbis.

La enfermedad en los animales. En Australia se sospecha que el virus RR puede afectar el sistema nervioso central en los equinos y también causarles artritis y enfermedad muscular. Si bien hay ciertas evidencias serológicas al respecto, falta la confirmación virológica (Gard *et al.*, 1977).

Por otra parte, las infecciones por virus RR transcurren en forma subclínica en los animales domésticos, incluso en la mayoría de los equinos, si se acepta que los pocos casos de enfermedad han sido realmente causados por este agente. Tampoco se observaron signos de enfermedad en marsupiales, de los que se sospecha que sean los reservorios vertebrados del virus.

Fuente de infección y modo de transmisión. La infección es transmitida por mosquitos. En Australia los vectores principales son *Aedes vigilax* y *Culex annulirostris*, y en las islas Cook, Fidji y Samoa estadounidense, el vector más probable es *Ae. polynesiensis*. Experimentalmente se demostró la transmisión vertical de bajo nivel (1,6%) en *Ae. vigilax* (Vale *et al.*, 1992). El hecho de haberse aislado el virus de una hembra adulta de *Ae. normanensis* que fue capturada en Australia occidental al principio de la estación lluviosa y posiblemente antes de haberse alimentado sobre algún animal vertebrado, indicaría también que posiblemente exista la transmisión vertical.

Ae. normanensis pone huevos resistentes a la desecación que pueden sobrevivir la estación seca del norte de Australia (Broom *et al.*, 1989).

En las partes áridas de Australia occidental las epidemias irrumpen cuando arrian las lluvias o se desbordan los ríos. Lindsay *et al.* (1993) aislaron el virus de ocho especies de mosquitos antes de iniciarse el brote de poliartritis epidémica. El número de aislamientos de *Ae. vigilax* indica a esta especie como principal vector en esa región. El virus RR ha sido aislado de mosquitos machos de *Ae. vigilax* y *Ae. tremulus*, dos especies cuyas hembras ponen huevos de gran resistencia a la desecación y que pueden sobrevivir los períodos de sequía. El aislamiento de machos es la primera evidencia de transmisión vertical: como no se alimentan de sangre, la transmisión debe haberse originado en huevos infectados de la generación anterior.

Aún no se han podido definir los reservorios del virus. La frecuencia con que se encuentran anticuerpos en animales silvestres y domésticos sugiere que estos pueden desempeñar el papel de reservorios o de huéspedes amplificadores del virus. En Australia se asigna un papel probable e importante a los marsupiales de gran talla, especialmente los macrópodos, y en Nueva Gales del Sur a una especie de ratón local. En corderos infectados en forma experimental se comprobó una viremia de título alto y, por lo tanto, se supone que podrían desempeñarse como huéspedes amplificadores del virus.

En Australia, la enfermedad se presenta de modo predominante en el medio rural. El virus RR es enzoótico y circula probablemente entre animales silvestres por medio de vectores; el hombre sería un huésped casual.

Las diferencias epidemiológicas entre la enfermedad en Australia y en las islas del Pacífico Sur son varias. La poliartritis epidémica en estas últimas tuvo un carácter explosivo y afectó a las poblaciones urbanas. Otro rasgo de interés fue la facilidad con que el virus se ha aislado de pacientes humanos en las islas. Mientras que en Australia el agente se aísla con dificultad, en las islas Cook el virus RR se aisló en casi la mitad de 100 pacientes con artritis que todavía no poseían anticuerpos (Rosen *et al.*, 1981). Las causas de esas diferencias no se han aclarado por completo, pero se supone que podrían deberse a un cambio biológico del virus que, tal como se pudo comprobar, en el hombre causaría viremias de un título relativamente alto, y que podría explicar la intensidad de las epidemias en las islas por la posible transmisión de persona a persona por los vectores (Rosen *et al.*, 1981). La posibilidad de que el hombre pueda haber servido de huésped amplificador del virus también está sugerida por el hecho de que en la Samoa estadounidense la tasa de animales con anticuerpos fue relativamente baja en comparación con la de la población humana (Tesh *et al.*, 1981). Otro hecho interesante fue que en las islas Fidji se ha hallado evidencia de transmisión transplacentaria del virus. En efecto, se han detectado anticuerpos IgM en la sangre del cordón umbilical de 11.368 niños nacidos de madres que estaban gestando durante la epidemia de 1979. Si se tiene en cuenta que los anticuerpos IgM no atraviesan normalmente la placenta, este hallazgo indicaría la existencia de una repuesta inmune a una infección intrauterina. Los niños no presentaron signos de enfermedad (Aaskov *et al.*, 1981).

Una incógnita aún no resuelta es la manera en que se introdujo el virus en las islas del Pacífico. Se supone que pudo haber sido por una persona o animal virémicos o por mosquitos infectados, pero no hay ninguna evidencia al respecto. Lindsay *et al.* (1993) sostienen que es casi seguro que fue el hombre quien introdujo el virus a las islas del Pacífico, tomando en cuenta que este puede cubrir grandes distancias en poco tiempo. Tal evento sería factible si alguna persona viajó a la islas en estado virémico y estuvo expuesta a los mosquitos. Tampoco se sabe si el virus pudo haberse instalado en forma enzoótica en esas islas (Miles y Mataika, 1981).

Papel de los animales en la epidemiología. En Australia el virus parece circular en forma enzoótica entre animales silvestres y mosquitos, mientras que durante las epidemias en las islas del Pacífico el principal huésped pudo haber sido el hombre. Hay evidencias de que varias especies de mosquitos serían responsables de la supervivencia del virus durante la estación seca y posiblemente también durante la estación invernal en las regiones templadas de Australia.

Diagnóstico. La detección de IgM en un espécimen de suero en la fase aguda por medio del ensayo de inmunosorción enzimática (ELISA) permite diagnosticar una probable infección reciente (Mackenzie *et al.*, 1993, y McIntosh, 1996, citados en Harley *et al.*, 2001). Para confirmar el diagnóstico se requiere la prueba de suero de la fase aguda (recogido dentro de los 7 días del comienzo de la enfermedad) y de suero de la fase de convalecencia tomada entre los 8 y 28 días del comienzo (Mackenzie *et al.*, 1993, citado en Harley *et al.*, 2001). El criterio diagnóstico es un aumento de cuatro o más veces de la titulación de anticuerpo según resulta determinada por la inhibición de la hemaglutinación, la fijación del complemento o la neu-

tralización del suero (Mackenzie *et al.*, 1993, y Calisher y Karabatsos, 1988, citados en Harley *et al.*, 2001). Durante las epidemias en las islas del Pacífico, el virus pudo aislarse con facilidad de la sangre de los pacientes en la fase aguda de la enfermedad antes de aparecer los anticuerpos, pero en Australia fue difícil obtener los aislamientos.

Se puede recurrir a ratones recién nacidos para aislar el virus y luego replicarlo en cultivos celulares, como C6/36 (de *Ae. albopictus*), VERO o PS/EK (células de riñón porcino).

Control. En casos de epidemias, deben tomarse medidas contra los vectores. Para la protección individual pueden servir los repelentes y otras medidas para combatir los mosquitos. No se dispone de vacunas.

Bibliografía

Aaskov, J.G., K. Nair, G.W. Lawrence, D.A. Dalglish, M. Tucker. Evidence for transplacental transmission of Ross River virus in humans. *Med J Aust* 2:20-21, 1981.

Broom, A.K., A.E. Wright, J.S. Mackenzie, M.D. Lindsay, D. Robinson. Isolation of Murray Valley encephalitis and Ross River viruses from *Aedes normanensis* (Dipteria: Culicidae) in Western Australia. *J Med Entomol* 26:100-103, 1989. [Citado en Lindsay *et al.*, 1993].

Calisher, C.H., N. Karabatsos. Arbovirus serogroups: Definition and geographic distribution. En: Monath, T.P., eds. Volume I: *The Arboviruses: Epidemiology and Ecology*. Boca Raton: CRC Press; 1988. [Citado en Harley D., A. Sleight, S. Ritchie. Ross River virus transmission, infection, and disease: A cross-disciplinary review. *Clin Microbiol Rev* 4:909-932, 2001].

Communicable Diseases Network Australia, National Notifiable Diseases Surveillance Network System. Notifications of Ross River virus infection received by State and Territory health authorities in the period of 1991 to 2001 and year-to-date notifications for 2002, by year and month [Sitio en Internet]. Disponible en: www.health.gov.au/pubhlth/cdi/nndss/year002.htm. Acceso el 9 de diciembre de 2002.

Doherty, R.L., J.G. Carley, J.C. Best. Isolation of Ross River virus from man. *Med J Aust* 1:1083-1084, 1972.

Fraser, J.R. Epidemic polyarthritis and Ross River virus disease. *Clinics Rheum Dis* 12:369-388, 1986.

Gard, G.P., I.D. Marshall, K.H. Walker, H.M. Acland, W.G. Sarem. Association of Australian arboviruses with nervous disease in horses. *Aust Vet J* 53:61-66, 1977.

Hawkes, R.A., C.R. Boughton, H.M. Naim, N.D. Stallman. A major outbreak of epidemic polyarthritis in New South Wales during the summer of 1983/84. *Med J Aust* 143:330-333, 1985.

Hawkes, R.A., J. Pamplin, C.R. Boughton, H.M. Naim. Arbovirus infections of humans in high-risk areas of south-eastern Australia: a continuing study. *Med J Aust* 159:159-162, 1993.

Lindsay, M.D., A.K. Broom, A.E. Wright, C.A. Johansen, J.S. Mackenzie. Ross River virus isolations from mosquitoes in arid regions of Western Australia: implication of vertical transmission as a means of persistence of the virus. *Am J Trop Med Hyg* 49:686-696, 1993.

Mackenzie, J.S., A.K. Broom, C.H. Calisher, M.J. Cloonan, A.L. Cunningham, C.A. Gibson *et al.* Diagnosis and reporting of arbovirus infections in Australia. *Arbovirus Res Aust* 6:89-93. [Citado en Harley D., A. Sleight, S. Ritchie. Ross River virus transmission, infection, and disease: A cross-disciplinary review. *Clin Microbiol Rev* 4:909-932, 2001].

McIntosh, K. Diagnostic virology. En: Fields, B.N., D.M. Knipe, P.M. Howley, eds. *Fields Virology*. Volume I. 3rd. ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996. [Citado en Harley D., A.

Sleigh, S. Ritchie. Ross River virus transmission, infection, and disease: A cross-disciplinary review. *Clin Microbiol Rev* 4:909-932, 2001].

Miles, J.A., J.U. Mataika. On the spread of Ross River virus through the islands of the Pacific. En: Fowler, M.E., ed. *Wildlife Diseases of the Pacific Basin and other countries. Proceedings of the 4th International Conference of the Wildlife Disease Association, Sydney, Australia, August 25-28, 1981*. Lawrence: Wildlife Disease Association; 1981.

Mudge, P.R., J G. Aaskov. Epidemic arthritis in Australia, 1980-1981. *Med J Aust* 2:269-273, 1983.

Rosen, L., D.J. Gubler, P.H. Bennet. Epidemic polyarthritis (Ross River) virus infection in the Cook Islands. *Am J Trop Med Hyg* 30:1294-1302, 1981.

Tesh, R.B. Arthritides caused by mosquito-borne viruses. *Annu Rev Med* 33:31-40, 1982.

Tesh, R.B. Undifferentiated arboviral fevers. En: Warren, K.S., A.A.F. Mahmoud, eds. *Tropical and geographical medicine*. New York: McGraw-Hill; 1984.

Tesh, R.B., R.G. McLean, D.A. Shroyer, C.H. Calisher, L. Rosen. Ross River (Togaviridae: *Alphavirus*) infection (epidemic polyarthritis) in the American Samoa. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 75:426-431, 1981.

Vale, T.G., M.L. Dowling, M.J. Cloonan. Infection and multiplication of Ross River virus in the mosquito vector *Aedes vigilax*. *Aust J Zool* 40:35-41, 1992. [Citado en Lindsay *et al.*, 1993].

Woodroffe, G., I.D. Marshall, W.P. Taylor. Antigenically distinct strains of Ross River virus from north Queensland and coastal New South Wales. *Aust J Exp Biol Med Sci* 55:79-97, 1977.

World Health Organization (WHO). Ross River virus infection. *Wkly Epidemiol Rec* 69:98-99, 1994.

RABIA

CIE-10 A82 Rabia

Sinonimia. Hidrofobia, lisa.

Etiología. El virus rábico tiene forma de bala, es de genoma ARN monocatenario no segmentado y pertenece al género *Lyssavirus*, familia Rhabdoviridae. El virión tiene 180 nm de largo promedio y 75 nm de diámetro. Cada partícula contiene una nucleocápside helicoidal con una envoltura de bicapa lipídica. De la superficie de esa envoltura sobresalen proyecciones en forma de espículas de naturaleza gluco-proteínica. De las cinco proteínas que se han identificado, interesan especialmente dos: la nucleoproteína (N) del ARN, que es un antígeno grupo-específico, y la glucoproteína (G) de las proyecciones en la superficie del virión, que es la responsable de inducir la producción de anticuerpos neutralizantes. El virus rábico "clásico" (serotipo 1) y los virus con morfología similar a los virus rábicos aislados en África y Europa (véase Clasificación del virus rábico y los virus relacionados) tienen en común al antígeno grupo-específico, es decir el antígeno interno nucleoproteínico. Sin embargo, algunos estudios han demostrado que estos virus similares al rábico carecían de varios determinantes antigénicos que se encuentran en la nucleocápside del agente de la rabia. Las pruebas realizadas con anticuerpos monoclonales dirigidas a las glucoproteínas demuestran que estos virus tienen diferencias aún mayores

con el virus rábico clásico (Wunner, 1989). Los virus relacionados con el rábico se pueden diferenciar también por sus antígenos superficiales o glucoproteínicos mediante las pruebas de neutralización y de protección cruzada.

Dentro de los virus rábicos "clásicos" debe señalarse la distinción entre el "virus calle" y el "virus fijo". La denominación de "virus calle" se refiere al de reciente aislamiento en animales que no ha sufrido modificaciones en el laboratorio. Las cepas de ese virus se caracterizan por un período de incubación muy variable, a veces muy prolongado, y por su capacidad de invadir las glándulas salivales. En cambio, la denominación de "virus fijo" se refiere a cepas adaptadas a animales de laboratorio por medio de pases intracerebrales en serie, que tienen un período de incubación corto de solo 4 a 6 días y que no invaden las glándulas salivales. El Comité de Expertos de la OMS en Rabia ha señalado que, en ciertas condiciones, el virus fijo puede ser patógeno para el hombre y los animales (OMS, 1984). Se conocen casos de rabia en personas que recibieron vacuna antirrábica mal inactivada y un caso por inhalación de virus al preparar una vacuna concentrada.

Desde hace tiempo se sospecha que los virus rábicos pueden diferir en su composición antigénica y se han obtenido evidencias al respecto mediante ensayos de protección cruzada, prueba de neutralización, estudios de cinética de neutralización y contraelectroforesis (Díaz y Varela-Díaz, 1980). Con el advenimiento de los anticuerpos monoclonales se pudo comprobar la existencia de una gran variación antigénica entre los virus rábicos. En el análisis de varios virus fijos y virus calle, se detectan las marcadas diferencias en reactividad mediante un panel de anticuerpos monoclonales dirigidos contra los antígenos glucoproteínicos (Wiktor *et al.*, 1980). Estos nuevos conocimientos y técnicas permitieron la confirmación del origen vacunal de la rabia en perros, gatos y un zorro, debida a vacunas de virus vivo modificado. En el análisis con un panel de ocho anticuerpos monoclonales de virus aislados de 14 animales vacunados con virus rábicos atenuados y modificados, y virus inactivados, se comprobó la existencia de un patrón reactivo idéntico a los virus de la vacuna administrada (Whetstone *et al.*, 1984). En varios países se realiza una intensa labor de investigación para correlacionar las diferencias antigénicas de los virus de vacunas con el virus presente en la población animal. Se trata de poder explicar las fallas de protección que ocurren a veces en personas vacunadas a tiempo y que han recibido todo el curso indicado para la profilaxis posexposición. En un estudio de 204 cepas de virus rábico calle aislado en África, Asia y Europa, realizado con un panel de 20 anticuerpos monoclonales antinucleocápside, se ha encontrado que las cepas procedentes de Irán, Madagascar y Tailandia presentaban diferencias marcadas con las otras (Sureau *et al.*, 1983).

La técnica de anticuerpos monoclonales significó un gran avance en el conocimiento, tanto desde el punto de vista epidemiológico como de control. Someramente, el método consiste en poner en contacto los anticuerpos monoclonales con el espécimen a investigar, tales como impresiones de cerebro o de cultivos celulares de células infectadas fijadas con acetona, y seguir con la coloración por medio de la técnica de inmunofluorescencia indirecta utilizando antiglobulina de ratón conjugada con fluoresceína. La presencia o ausencia de fluorescencia se determina por microscopía. Usualmente se utiliza un panel de anticuerpos monoclonales de conocida reactividad a cepas de diferente origen (Barrat *et al.*, 1989).

Mediante esa técnica se pudo demostrar que existen variantes antigénicas entre los virus rábicos. El valor epidemiológico de este hallazgo se relacionaría con un

mejor conocimiento del origen de la especie animal de las cepas y su distribución geográfica.

El análisis de cepas de diferentes partes del mundo o de diferentes áreas con anticuerpos monoclonales contra las proteínas G y N ha puesto en evidencia que las cepas aisladas de una especie animal o de un área dada tienen un perfil de reactividad único. Así por ejemplo, en un ecosistema como el polar donde el principal reservorio de la rabia es el zorro ártico, se observa el mismo patrón de reactividad en los renos y focas que cohabitan con él; evidentemente se trata de la transmisión de la infección del zorro a esos animales (Rupprecht *et al.*, 1991). Smith (1989) trata en extenso el tema de la variación epitópica y su uso en estudios ecológicos. Aquí tendremos que limitarnos solo a algunos ejemplos ilustrativos. En los Estados Unidos de América hay una marcada diferencia entre el patrón antigénico de cepas de virus rábico aisladas de diferentes áreas geográficas donde tienen sus hábitats predominantes una u otra especie silvestre. Se distinguen varias áreas de rabia enzoótica y en cada área hay una especie animal que predomina y que mantiene la enzootia. Los virus aislados de las diferentes áreas tenían cuatro patrones diferentes de reactividad de los anticuerpos monoclonales contra la proteína interna N. Se encontró un solo patrón de reactividad en los 37 virus aislados de zorros colorados (*Vulpes vulpes*) del nordeste de los Estados Unidos y del sur de Ontario y Quebec, Canadá. Los virus aislados de zorros árticos (*Alopex lagopus*) de los Territorios del Noroeste, Canadá, y de Alaska, Estados Unidos, tuvieron un perfil antigénico idéntico. Del mismo modo, los virus aislados de las áreas donde predominan las mofetas de la costa media del Atlántico y de los estados del sudeste de los Estados Unidos, presentaron otro patrón de reactividad en común. En cambio, se encontraron dos patrones de reactividad en los virus de las mofetas que mantienen la rabia en forma enzoótica: un patrón en California y en los estados norcentrales de los Estados Unidos y en áreas de varias provincias limítrofes en el Canadá, y otro patrón de la misma especie animal en los estados sudcentrales de los Estados Unidos (Smith, 1989). También hay diferencias en el perfil antigénico de los murciélagos en comparación con los mamíferos terrestres de los Estados Unidos, y entre diferentes especies de quirópteros.

En un estudio cooperativo (Díaz *et al.*, 1994) se analizaron 288 virus rábicos aislados en 17 países de América Latina y el Caribe, con un panel de anticuerpos monoclonales dirigidos contra los determinantes antigénicos de la nucleoproteína (N). Se detectaron 8 variantes antigénicas cuyos números corresponden solo a este ensayo. Las variantes 1 y 3 tenían una distribución amplia como agentes de la rabia humana; la variante 1 fue común en los perros y la 3 en los murciélagos vampiros. Ambas se encontraron en bovinos y, en menor número, también las variantes 2 y 5. La variante 4 se había aislado en murciélagos insectívoros (*Tadarida brasiliensis*). De las variantes 6, 7 y 8, solo se detectaron las variantes 7 y 8 en cepas únicas aisladas de mamíferos terrestres y de un murciélago no identificado. El virus rábico aislado de 8 murciélagos *T. brasiliensis* difirió en su reactividad de la del vampiro y también de los *Tadarida* de los Estados Unidos (Smith, 1989). El murciélago vampiro (*Desmodus rotundus*) tiene un patrón propio de reactividad diferente del de los perros. También se encontró el mismo patrón en los pocos animales domésticos que contrajeron la rabia supuestamente de los vampiros.

En los países industrializados de Europa, donde la rabia canina fue erradicada, la infección es prevalente en los zorros colorados (*Vulpes vulpes*). La infección de otros

animales, entre ellos los domésticos, se debe al zorro. El patrón de reactividad de los virus que se aíslan de los mamíferos terrestres es uniforme. En Europa central y del este, se encuentra una variante antigénica en los perros mapaches (*Nyctereutes procyonoides*) que difiere del patrón de reactividad del zorro colorado (Smith, 1989). También se demostró que este virus es del tipo ártico (Chomel, 1993).

En África, además del patrón de reactividad del virus rábico del perro que es idéntico al del perro de América Latina, Asia y algunas regiones de Europa, hay otra variante que presentan los virus aislados de los antílopes kudu (*Tragelaphus strepsiceros*): originariamente se aisló de chacales y posiblemente se ha propagado horizontalmente entre los kudus (Smith, 1989).

Es también interesante señalar que los virus fijos que se consideraban antigénica y biológicamente similares, también demuestran variación en sus determinantes antigénicos. Los virus fijos de laboratorio comparten solo 50 a 85% de los determinantes de la proteína G, hecho que se pudo demostrar usando anticuerpos monoclonales dirigidos a los determinantes antigénicos de la glucoproteína (G).

Clasificación del virus rábico y los virus relacionados

El género *Lyssavirus* de la familia Rhabdoviridae se subdivide en los siguientes serotipos:

- **Serotipo 1.** Incluye a la mayoría de los virus que causan rabia en el hombre y los animales, como también a los virus fijos de laboratorio. El prototipo es la cepa CVS (*challenge virus standard*).
- **Serotipo 2.** Virus murciélago Lagos (LBV —*Lagos bat virus*—), aislado de tres especies de quirópteros frugívoros en Nigeria, la República Centroafricana y Sudáfrica, y de un gato en Zimbabwe.
- **Serotipo 3.** Virus Mokola (MOK), aislado de musarañas africanas (*Crocida* spp.), del hombre y más de gatos y un perro (Foggín, 1983), en Camerún, Nigeria y Zimbabwe.
- **Serotipo 4.** Virus Duvenhage (DUV), aislado del hombre en Sudáfrica y luego de murciélagos también de Sudáfrica y de Zimbabwe.

Un virus similar a DUV fue aislado de murciélagos serotinos (*Eptesicus serotinus*) (EBL-1 —*European bat lyssaviruses*—) y de *Myotis* (EBL-2) en varios países de Europa. En Dinamarca se examinaron 550 murciélagos de los cuales 104 resultaron positivos. También fueron encontrados murciélagos con *Lyssavirus* en Alemania, España, Finlandia, Francia, los Países Bajos y la antigua Unión Soviética. Al principio se había creído que esos virus pertenecían al serotipo 4 (DUV), pero nuevos estudios muestran que difieren de los virus africanos; por ello se ha propuesto formar con ellos el serotipo 5 (Bourhy *et al.*, 1992).

Los virus Kotonkan (KOT) aislados de *Culicoides* en Nigeria y el virus Obodhiang aislado de mosquitos (*Mansonia uniformis*) en el Sudán están más alejados genética y antigénicamente de los otros *Lyssavirus*; comparten muy pocos epitopos con el virus rábico.

Ninguno de estos virus afines al rábico parece por ahora tener mucha importancia epidemiológica, si bien MOK y DUV han causado algunos casos de enfermedad humana y muerte. El aislamiento de virus MOK de gatos y de un perro en Zimbabwe (Foggín, 1983) debe ser tenido en cuenta por la posibilidad de su transmisión al hombre.

Los virus relacionados con el rábico pueden presentar cierto grado de reacción cruzada con el virus rábico clásico en las pruebas de inmunofluorescencia y fijación del complemento; por tanto, es posible cierta confusión en el diagnóstico de rabia. Asimismo, se debe tomar en cuenta que la vacuna antirrábica no confiere protección contra los virus relacionados.

En los estudios comparativos de patogenia realizados en hámsters con cepas de rabia clásica, LBV y MOK, se ha comprobado que los tres virus son similares en su tropismo y en el curso de la infección. En la experimentación también se ha demostrado que los ratones, hámsters, perros y monos son susceptibles a la inoculación intracerebral de los virus africanos (LBV y MOK), y los agentes pueden volver a aislarse del cerebro y glándulas salivales; en cambio, la inoculación de esos serotipos por otras vías raramente resulta en la muerte de los animales. Las cepas aisladas de mosquitos (OBOD) son patógenas solo para ratones lactantes inoculados por vía intracerebral. En el ganado bovino, ovino y equino, como también en roedores e insectívoros del norte de Nigeria, con frecuencia se encuentran anticuerpos neutralizantes para el virus KOT, aislado de *Culicoides*.

Distribución geográfica. La rabia se presenta en todos los continentes con excepción de la mayor parte de Oceanía. Varios países están libres de la infección, entre ellos Barbados, Jamaica, Uruguay y varias islas del Caribe en las Américas, el Japón en Asia, y Bulgaria, España, Gran Bretaña, Irlanda, los Países Bajos, Portugal y varios países escandinavos en Europa. La rabia no tiene una distribución uniforme en los países infectados, ya que en muchos de ellos existen áreas libres, de endemicidad baja y alta, y otras con brotes epizootémicos.

Presentación. Se distinguen dos ciclos de la rabia: urbano y selvático. La gran mayoría de los casos humanos se registran en las ciudades y se deben a mordeduras de perros rabiosos. En los países en donde se ha controlado o erradicado la rabia canina y existe la selvática, el número de casos humanos se ha reducido a un nivel muy bajo. Así ocurrió en los Estados Unidos, donde en 1938 hubo 47 casos humanos y posteriormente el número fluctuó entre 0 y 3 por año.

En la misma situación se encuentra la mayoría de los países europeos. El número de casos humanos de rabia en el mundo en 1991 fue de 1.326 en comparación con los 1.135 registrados por la Organización Mundial de la Salud en 1984. El mayor número de casos de rabia humana se presenta en el continente asiático. En las Américas, durante el decenio 1980–1989 se registró un promedio de 283 casos humanos por año; es decir, similar a los 280 casos anuales del decenio 1970–1979. El cuadro 5 muestra el promedio anual de casos entre 1980 y 2000 en la Región de las Américas. Varios países como Canadá, Chile, Costa Rica, Panamá, Uruguay y los países del Caribe no Latino no registraron casos humanos. En el período 1990–1999, el área andina presentó la mayor incidencia de rabia humana en el ámbito subregional en las Américas (66 casos), seguida por el Brasil (41 casos) y México (30 casos) (datos de OPS, 2000). La mayor parte de los casos se presentó en las grandes ciudades. La incidencia de rabia humana fue mayor en personas de sexo masculino (58,7%) y en menores de 10 años (35,4%). Las fuentes principales de infección fueron los perros (76,2%), seguidos de los quirópteros y los gatos (5,4%) (datos de OPS, 2000).

En muchos países en desarrollo la vigilancia epidemiológica de la rabia es deficiente y la notificación de casos incompleta; sin embargo, en toda América Latina

Cuadro 5. Número promedio anual de casos notificados de rabia humana en las Américas, por subregión y país, 1980–2000.

Subregión/País	1980–1989	1990–1999	2000
Área Andina	79,0	65,9	18
Bolivia	11,1	10,3	3
Colombia	14,1	5,2	7
Ecuador	21,5	21,6	3
Perú	26,4	26,6	4
Venezuela	5,7	2,2	1
Cono Sur	5,0	4,8	1
Argentina	0,8	0,5	0
Chile	0,8	0,1	0
Paraguay	3,4	4,2	1
Uruguay	0	0	0
Brasil	84,8	40,9	26
América Central	32,4	19,7	11
Belice	0,5	0	0
Costa Rica	0	0	0
El Salvador	16,4	8,9	2
Guatemala	8,0	7,0	6
Honduras	5,4	2,8	3
Nicaragua	2,1	1,0	0
Panamá	0	0	0
México	62,0	30,6	4
Caribe Latino	6,2	2,9	1
Cuba	0	0,5	0
Haití	2,2	1,2	1
República Dominicana	4,0	1,2	0
América del Norte	1,0	2,7	6
Canadá	0	0	0
Estados Unidos	1,0	2,7	5
Total	270,4	167,5	67

Fuente: Sistema de Información Regional para la Vigilancia Epidemiológica de la Rabia en las Américas (OPS).

se utiliza un sistema semanal de notificación de la rabia. La importancia de la rabia para la salud pública no radica en el número de casos, relativamente reducido como se aprecia en esos datos, sino en la letalidad alta, que alcanza a casi 100% de los enfermos. No menos importante es el impacto psíquico y emocional, el sufrimiento y la ansiedad de las personas mordidas ante el temor de contraer la enfermedad. También se debe considerar el daño económico por las horas/hombre perdidas en los tratamientos antirrábicos. En 1991 recibieron tratamiento antirrábico posexposición 453.769 personas en 106 países y hacia 1999 se alcanzó una cifra de 933.260, 33% de los cuales completaron el tratamiento de profilaxis posterior a la exposición (datos de OPS, 2000).

La infección natural ocurre en casi todos los mamíferos domésticos y silvestres, si bien las diferentes especies animales presentan distintos grados de susceptibilidad. En las ciudades, las fuentes principales de infección para el hombre son los perros en primer término y los gatos en segundo término. También en 1991 se diagnosticaron 21.248 casos de rabia en animales domésticos en 106 países del mundo

(datos de OMS, 1991). El cuadro 6 presenta el promedio anual de casos de rabia canina en América Latina y el Caribe entre 1990 y 2000.

En 1991 se diagnosticaron 18.634 casos de rabia en diferentes especies de animales silvestres en todo el mundo (datos de OMS, 1991). En las Américas, cerca de 90% de los casos se diagnosticaron en el Canadá y los Estados Unidos. Sin embargo, esta gran preponderancia de casos en América del Norte en comparación con el resto del continente quizá no refleje la realidad, ya que se ha prestado poca atención a la rabia en animales silvestres y su vigilancia es deficiente fuera del Canadá y los Estados Unidos.

La rabia selvática es importante en Europa: alrededor de 1940 se inició en Polonia una epizootia en zorros colorados (*Vulpes vulpes*) que se difundió a gran parte del continente y que aún está en actividad. En las regiones boreales la rabia se mantiene entre los zorros árticos (*Alopex lagopus*); su contraparte en América del Sur es el zorro gris (*Pseudolopex griseus*). En la región más austral de Chile (provincia de Magallanes, isla Riesco y Tierra de Fuego) se capturaron 58 zorros grises, cuyos cerebros se estudiaron por inmunofluorescencia directa y por inoculación de ratones: 8,62% resultaron positivos para la rabia (Durán y Favi, 1989). En África, el sub-

Cuadro 6. Número promedio anual de casos notificados de rabia canina en América Latina, por subregión y país, 1990–2000.

Subregión/País	1990–1994	1995–1999	2000
Área Andina	2.649	1.229	255
Bolivia	1.115	254	0
Colombia	162	101	66
Ecuador	708	502	79
Perú	574	247	54
Venezuela	90	125	56
Cono Sur	336	466	57
Argentina	61	10	4
Chile	1	0	0
Paraguay	274	456	53
Uruguay	0	0	0
Brasil	669	1.072	761
América Central	623	379	179
Belice	1	7	...
Costa Rica	0	0	0
El Salvador	92	138	35
Guatemala	144	163	126
Honduras	342	52	18
Nicaragua	44	19	0
Panamá	0	0	0
México	4.803	669	244
Caribe Latino	107	97	94
Cuba	28	34	24
Haití	51	36	39
República Dominicana	28	27	31
Total	9.187	3.912	1.590

... Datos no disponibles

Fuente: Sistema de Información Regional para la Vigilancia Epidemiológica de la Rabia en las Américas (OPS).

continente de la India y el Oriente Medio, los chacales son huéspedes importantes del virus rábico y en gran parte de Asia y Europa oriental, los lobos. La rabia en carnívoros silvestres se encuentra también en otras partes del mundo. Cuando se presenta en forma enzoótica suele pasar inadvertida, pero cuando el ciclo silvestre trasciende al hombre y a los animales domésticos, adquiere proporciones epizooticas.

En África los chacales constituyen el reservorio principal de rabia silvestre y las epizootias periódicas coinciden con la rabia canina. Las mangostas son vectores de la rabia en India, Nigeria, Sri Lanka, Sudáfrica y Zimbabwe, donde contribuyen a la infección humana. En el siglo XIX, se introdujo la mangosta de la India (*Herpestes auropunctatus*) en varias islas del Caribe para combatir las ratas. Esos animales son huéspedes de la rabia en Cuba, Granada, Puerto Rico y la República Dominicana, a la vez que causan infecciones en el hombre y otros mamíferos.

El virus rábico fue aislado de ratas y de otros roedores en diferentes partes del mundo, pero se le atribuye un reducido potencial de transmisión al hombre. Hay también dudas sobre la corrección del diagnóstico, pues la mayoría de los casos se examinaron antes de perfeccionarse las técnicas modernas para realizarlo (Beran, 1981). Ese es un tema que merece ser mejor estudiado (Winkler, 1991). Entre 1971 y 1984 se aisló el virus rábico de 104 roedores y lagomorfos en los Estados Unidos; 80% de estos aislamientos se hicieron entre 1980 y 1984. El número más alto (67) correspondió a la marmota (*Marmota monax*) en asociación con la epizootia de rabia en mapaches (*Procyon lotor*). De la rata doméstica (*Rattus* spp.) se aisló un total de 3 especímenes. En varios países europeos se aisló en el laboratorio un virus rábico de virulencia muy baja. Con las nuevas técnicas de anticuerpos monoclonales se encontró una gran similitud entre esos virus y los virus fijos, por lo que se presume que se trata de una contaminación de laboratorio al realizar varios pasajes ciegos en ratones (Rupprecht *et al.*, 1991).

La rabia en los murciélagos es un problema independiente de los ciclos infecciosos de otros mamíferos. Es necesario distinguir la infección en quirópteros hematófagos y no hematófagos. La rabia en los murciélagos no hematófagos se registra del norte al sur de las Américas y se ha comprobado en numerosas especies, principalmente en murciélagos insectívoros, frugívoros y omnívoros. Desde que se conoció el primer caso en 1953 en Florida, Estados Unidos, se presentaron varios casos humanos de rabia transmitida por mordedura de esos quirópteros, sobre todo en ese país. La rabia en murciélagos se ha diagnosticado en todos los Estados Unidos, con excepción del estado de Hawai. En varios países europeos se han aislado virus rábicos de murciélagos, especialmente de *Eptesicus serotinus*, y un reducido número de casos en especies de *Myotis* y *Pipistrellus*. En 1986, se examinaron en Dinamarca 550 murciélagos, resultando positivos para la rabia 104 animales. En 1989, de 249 murciélagos *Pipistrellus pipistrellus* y *E. serotinus* examinados en los Países Bajos, 23 fueron positivos y 24 personas que estuvieron en contacto con ellos tuvieron que someterse a la vacunación profiláctica (datos epidemiológicos de los Países Bajos, 1990). En Asia, se han encontrado murciélagos con rabia en casos muy raros. En África se conocen los virus relacionados con el virus rábico, pero no se ha aislado el serotipo 1 de quirópteros. En Sudáfrica se hizo una encuesta serológica en murciélagos de 13 especies. En ninguna de las muestras de suero se han detectado anticuerpos para la glucoproteína G del virus rábico, mediante el ensayo de inmunosorción enzimática (ELISA), y en ninguno de los cerebros de los 530 murciélagos estudiados se pudo demostrar el antígeno de la nucleocápside (Oelofsen y Smith, 1993). En 1992, de 8.645 animales encontrados rabiosos en los Estados Unidos,

647 fueron murciélagos, predominantemente insectívoros (Krebs *et al.*, 1993). Los casos humanos de rabia contraídos de murciélagos son poco comunes. Hasta 1993 se registraron 17 casos humanos en los Estados Unidos y 3 en el Canadá. En la Columbia Británica y la región del Atlántico en el Canadá, los murciélagos son el único reservorio de rabia (Chomel, 1993). En Europa se conocen solo 2 casos humanos de rabia por el serotipo 1 infectados por murciélagos.

La rabia en los murciélagos hematófagos o vampiros es un problema limitado a América Latina y Trinidad y Tabago. La infección ha sido comprobada en las tres especies de hematófagos, *Desmodus rotundus*, *Diphylla ecaudata* y *Diaemus youngi*, pero solo la primera especie tiene importancia epidemiológica. La distribución de los vampiros *D. rotundus* comprende un área que se extiende desde México hasta la parte central de la Argentina. El *Desmodus* es responsable por las pérdidas apreciables en la ganadería latinoamericana, en particular por la rabia bovina, que ha impedido el desarrollo de nuevas regiones del trópico americano. En el cuadro 7 se señala el número de casos en bovinos en América Central y América del Sur en 1990, 1991 y 1999. Algunos de los casos pueden ser debidos a mordedura de perros rabiosos. Es difícil establecer el monto de las pérdidas por rabia bovina, ya que en muchos países esta enfermedad aparece en áreas ganaderas marginales donde el escaso número de médicos veterinarios y la falta de laboratorios de diagnóstico impiden efectuar una comprobación y notificación correcta de los brotes. Se ha estimado que la mortalidad anual es cercana a las 50.000 cabezas de ganado, lo que sumado a las pérdidas indirectas de carne y leche y la devaluación de pieles por mordeduras de vampiros, significa una

Cuadro 7. Número de casos de rabia bovina en América Central y América del Sur, 1990, 1991 y 1999.

País	1990	1991	1999
Argentina	1	...	31
Belice	0	0	6
Bolivia	41
Brasil	1.872	1.781	2.628
Chile	0	0	0
Colombia	51	45	0
Costa Rica	7	3	2
Cuba	7
Ecuador	26	25	20
El Salvador	10	17	5
Guatemala	23	26	3
Honduras	11	4	6
México	108
Nicaragua	2	1	3
Panamá	15	4	96
Paraguay	48	62	95
Perú	32	20	49
República Dominicana	6
Uruguay	0	0	0
Venezuela	128	198	30
Total	2.225	2.186	3.136

... Datos no disponibles.

Fuente: Pan American Health Organization. *Bull Epi Surv Rabies in the Americas* 31:30, 2000.

pérdida anual superior a US\$ 44 millones. En América del Sur, los únicos países donde no se registran casos de rabia transmitida por vampiros son Chile y el Uruguay. También están libres de la rabia desmodina las islas del Caribe, con excepción de Trinidad. Desde 1929, cuando se observó por primera vez la rabia humana atribuida a la mordedura de vampiros, se han registrado más de 180 casos humanos en América Latina. Se presentó un brote en Guyana en 1953, cerca de un arroyo en la selva, donde se enfermaron de rabia 9 mineros de diamantes de los 43 de la localidad (Nehaul, 1955). En cuatro meses de 1990 se presentaron 29 casos de rabia en dos comunidades rurales del Amazonas peruano, con una población total de 636 personas (López, *et al.*, 1992).

La rabia urbana ha sido erradicada en Canadá, Estados Unidos, Japón y numerosos países de Europa, pero en muchos de ellos persiste la rabia silvestre. En América Latina, la Argentina, Chile y el Uruguay se han mantenido libres de rabia canina durante varios decenios, y otros países han realizado campañas exitosas. En el año 2000, 20 de las 21 capitales de América Latina estaban libres de rabia humana de origen canino, y por primera vez la cantidad de casos humanos en la Región de las Américas fue inferior a 100 (datos de OPS, 2001). En 1945, en los Estados Unidos se diagnosticó un total de 8.505 casos de rabia canina, mientras que en 1992 solo se diagnosticaron 182 (2,11%) de todos los casos de rabia animal. Los casos de rabia en perros que aún se presentan se deben a la transmisión por animales silvestres y no de un perro a otro. En el Canadá, donde la rabia silvestre persiste pero se ha controlado la canina, se registraron tres casos humanos contraídos de murciélagos desde 1971.

La enfermedad en el hombre. El período de incubación dura entre 2 y 8 semanas, pero puede variar desde 10 días hasta 8 meses o, raramente, años; por lo general se extiende entre 20 y 90 días (Bernard y Fishbein, 1990). De 500 casos estudiados, entre 4 y 10% habían tenido períodos de incubación que se extendieron por seis meses o más. La mayor o menor duración de la incubación puede depender de la dosis de virus inyectado por la mordedura, del lugar de la misma y de la gravedad de la laceración. El período de incubación es más largo cuando la herida está más alejada del sistema nervioso central.

La enfermedad comienza con una sensación de angustia, cefalalgia, pequeño aumento de la temperatura corporal, malestar y alteraciones sensoriales imprecisas, a menudo relacionadas con el lugar de la mordedura. El paciente suele sentir dolor e irritación en la región de la herida. En la fase siguiente de excitación, hay hiperestesia y una extrema sensibilidad a la luz y al sonido, dilatación de las pupilas y aumento de la salivación. A medida que la enfermedad progresa, hay espasmos en los músculos de deglución y la bebida es rechazada violentamente por contracciones musculares. Esta disfunción de la deglución se observa en la mayoría de los enfermos, muchos de los cuales experimentan contracciones espasmódicas laringofaríngeas a la simple vista de un líquido y se abstienen de deglutir su propia saliva, fenómeno conocido como hidrofobia. También se pueden observar espasmos de los músculos respiratorios y convulsiones generalizadas. La fase de excitación puede predominar hasta el momento de la defunción o puede ser sustituida por una fase de parálisis generalizada. En algunos casos, la fase de excitación es muy corta, y en otros la sintomatología paralítica predomina durante todo el curso de la enfermedad. Los pacientes se mantienen conscientes y muchos se dan cuenta de su situación y de la enfermedad que padecen. La enfermedad dura entre 2 y 6 días, aunque a veces ese

lapso es mayor, y termina con la muerte de modo casi invariable. Hay solo tres casos documentados de pacientes que sobrevivieron la fase clínica de rabia, uno en la Argentina y dos en los Estados Unidos (Bernard y Fishbein, 1990); uno de los pacientes era un técnico que se había infectado con una cepa de virus de laboratorio.

El tratamiento posexposición es eficaz y debe comenzar lo antes posible después de que la persona fue expuesta a la infección (véase más adelante Prevención de la rabia humana).

Los pacientes deben ser aislados y el personal del hospital debe estar provisto de la indumentaria adecuada correspondiente.

La enfermedad en los animales. Se distinguen dos formas según la sintomatología nerviosa predominante: la rabia furiosa y la rabia parálitica o muda.

PERROS. El período de incubación dura entre 10 días y 2 meses o más. En la fase prodrómica, los perros manifiestan un cambio de conducta: se esconden en rincones oscuros o muestran una agitación inusitada y dan vueltas intranquilos. La excitabilidad refleja está exaltada, y el animal se sobresalta al menor estímulo. Se nota anorexia, irritación en la región de la mordedura, estimulación de los órganos genitourinarios y un ligero aumento de la temperatura corporal. Después de 1 a 3 días, se acentúan en forma notoria los síntomas de excitación y agitación. El perro se vuelve peligrosamente agresivo, con tendencia a morder objetos, animales y al hombre, incluso a su propio dueño; muchas veces se muerde a sí mismo, infligiéndose graves heridas. La salivación es abundante porque el animal no puede deglutir la saliva debido a la parálisis de los músculos de deglución, y hay una alteración del ladrido por la parálisis parcial de las cuerdas vocales que se manifiesta con un aullido ronco y prolongado. Los perros rabiosos tienen propensión a abandonar sus casas y recorrer grandes distancias, a la vez que atacan con furia a sus congéneres u otros animales. En la fase terminal de la enfermedad, con frecuencia se pueden observar convulsiones generalizadas y luego incoordinación muscular y parálisis de los músculos del tronco y de las extremidades.

La forma muda se caracteriza por el predominio de los síntomas paráliticos y porque la fase de excitación es muy corta o a veces está ausente. La parálisis comienza por los músculos de la cabeza y el cuello; el animal tiene dificultad para deglutir y como a menudo el dueño trata de socorrerlo pues sospecha que el perro se ha atragantado con un hueso, la persona se expone a la infección. Luego sobrevienen la parálisis de las extremidades, la parálisis general y la muerte. El curso de la enfermedad se extiende entre 1 y 11 días.

En África occidental se presenta una forma particular de rabia en los perros, denominada *oulou fato*, que se caracteriza por la modalidad muda de la enfermedad, con corpúsculos de inclusión diferentes a los de Negri, período de incubación corto, diarrea y parálisis progresiva, sin fase furiosa. Se considera que el *oulou fato* es un virus rábico atenuado (Beran, 1981).

GATOS. El período de incubación es similar al del perro, pero en un caso se ha informado que duró dos años. La mayor parte de las veces la enfermedad es del tipo furioso, con sintomatología similar a la de los perros. Entre 2 y 4 días después de haberse presentado los síntomas de excitación, sobreviene la parálisis del tercio posterior.

BOVINOS. En la rabia transmitida por vampiros, el período de incubación es largo, con fluctuaciones entre 25 y más de 150 días. Los síntomas predominantes son del tipo paralítico; por ello, se denomina a la enfermedad rabia bovina paresiante o paralítica. Los animales afectados se alejan del grupo; algunos presentan las pupilas dilatadas y el pelo erizado, otros somnolencia y depresión. Se pueden observar movimientos anormales de las extremidades posteriores, lagrimeo y catarro nasal. Los accesos de furia son raros, pero se pueden notar temblores musculares, inquietud, priapismo e hipersensibilidad en el lugar de la mordedura del vampiro, de modo que los animales se rascan hasta provocarse ulceraciones. Al avanzar la enfermedad, se observa incoordinación muscular y contracciones tónicoclónicas de los grupos musculares del cuello, el tronco y las extremidades. Los animales tienen dificultad para deglutir y dejan de rumiar. Por último, caen y no se levantan más hasta la muerte. La emaciación es notable, el morro se cubre de una baba amarillenta y espumosa, y el estreñimiento es pronunciado. Los signos paralíticos suelen presentarse entre el segundo y tercer días posteriores al inicio de los síntomas. La enfermedad dura entre 2 y 5 días, pero en ocasiones se extiende hasta 8 ó 10 días. Sobre la base de la sintomatología no se puede diferenciar la rabia bovina originada por mordedura de vampiros de la causada por perros, en particular si la presentación es esporádica. Los datos epizootiológicos, tales como la presencia de murciélagos hematófagos, el hallazgo de las mordeduras que ocasionan esos quirópteros, la aparición de casos múltiples, la preponderancia de manifestaciones paralíticas y, sobre todo, la ausencia de rabia canina en la región, inducen a sospechar que se trata de rabia transmitida por vampiros. Se pueden encontrar diferencias antigénicas para distinguir los virus transmitidos por los vampiros de los transmitidos por los perros mediante la técnica de anticuerpos monoclonales.

OTROS ANIMALES DOMÉSTICOS. La sintomatología de la rabia en équidos, ovinos y caprinos no es muy diferente de la de los bovinos. Después de un período de excitación con duración e intensidad variables, se presentan fenómenos paralíticos que dificultan la deglución y luego provocan incoordinación de las extremidades. Se produce una alteración del gusto y muchos animales comen objetos indigestibles. En todos los casos hay una alteración de la conducta. En los porcinos la enfermedad se inicia con fenómenos de excitación muy violenta y la sintomatología es, en general, similar a la de los perros. La rabia no es frecuente en ovinos, caprinos y porcinos.

ANIMALES SILVESTRES. La rabia se presenta naturalmente en muchas especies de cánidos y de otros mamíferos. Sobre la base de datos experimentales y epidemiológicos, se considera a los zorros, coyotes, chacales y lobos como los animales más susceptibles. Las mofetas, mapaches, murciélagos y mangostas presentan un grado menor de susceptibilidad. Las zarigüeyas son poco susceptibles. En ensayos experimentales se ha demostrado que para infectar mofetas se necesita una dosis por lo menos 100 veces mayor del virus que para infectar zorros. El período de incubación es variable y raramente es menor de 10 días o mayor de 6 meses. La sintomatología clínica en zorros, mofetas y mapaches infectados de modo experimental es similar a la de los perros. La mayoría de los animales silvestres manifiesta rabia del tipo furioso; sin embargo, algunos presentan rabia muda. La duración de la enfermedad es de 2 a 4 días en los zorros y de 4 a 9 días en las mofetas. En los murciélagos, tanto hematófagos como no hematófagos, la rabia furiosa es el tipo más frecuente, aunque a veces también se observa la rabia muda.

Patogenia. Al ser inoculado por vía subcutánea o intramuscular, como sucede naturalmente por una mordedura, el virus rábico se propaga por los nervios periféricos desde el lugar de inoculación hacia el sistema nervioso central. Con anterioridad a la inoculación con un virus fijo, la neurectomía de los nervios regionales previene el desarrollo de la enfermedad en un animal de laboratorio. Tiene gran importancia la comprobación experimental de que el virus permanece un tiempo más o menos largo sin propagarse en el lugar de la inoculación. En la mayoría de ratones inoculados en la almohadilla plantar con virus calle, se pudo prevenir la rabia mediante la amputación de la pata inoculada hasta 18 días después de la exposición experimental. Se sugirió que durante el período anterior a la invasión neural el virus se multiplicaba en los miocitos del lugar de la inoculación. La comprobación fue realizada en hámsters en una fase avanzada de la infección y se supuso que era una ampliación de lo que ocurría desde el principio. Sin embargo, no se puede afirmar que ese sea el caso ni se conoce a ciencia cierta qué parte del nervio periférico usa el virus para llegar al sistema nervioso central, pues aquí también el virus pudo identificarse en los axones durante la fase avanzada de la infección (Baer, 1991). El lapso de tiempo que media entre la inoculación del virus y la invasión neural es quizás el único período en el que el "tratamiento" vacunal profiláctico posterior a la exposición puede dar resultados satisfactorios.

Una vez que se produce la infección del sistema nervioso central, el virus se difunde por los nervios eferentes en forma centrífuga hasta las glándulas salivales y otros órganos y tejidos por medio de los nervios periféricos, de la misma manera que se produjo la progresión centrípeta.

En las glándulas salivales se han comprobado títulos víricos más altos que en el cerebro y también se han hallado títulos altos en los pulmones; esto indicaría que el agente puede multiplicarse fuera del sistema nervioso central. Se ha aislado o detectado el virus en diferentes órganos y tejidos, tales como las glándulas suprarrenales, la grasa parda o glándula interescapular de los murciélagos, los riñones, la vejiga, los ovarios, los testículos, las glándulas sebáceas, las células germinativas de los bulbos pilosos, la córnea, las papilas de la lengua y la pared intestinal. Sin embargo, conviene tener en cuenta que la distribución del virus no es uniforme y la frecuencia de la infección de diferentes órganos es variable. Es importante señalar que siempre que se aísla el virus de las glándulas salivales, se lo encontrará también en el sistema nervioso central.

El hallazgo del virus rábico en la saliva resulta de especial interés en la epidemiología porque la mordedura es el principal modo de transmisión de la infección. En la mayoría de los casos, la eliminación del virus por la saliva se inicia con el comienzo de la enfermedad, pero se ha comprobado la aparición del agente en la saliva antes de que se manifestaran síntomas clínicos en animales de muchas especies. En los perros se pudo detectar el virus entre 1 y 3 días antes de manifestarse la enfermedad y, en algunos casos, hasta 14 días antes. En un estudio con perros expuestos experimentalmente al virus calle, 4 de los 9 perros que contrajeron rabia con el virus de origen etíope lo excretaron hasta 13 días antes de la aparición de manifestaciones clínicas, y 8 de 16 perros que se volvieron rabiosos después de la inoculación con un virus de origen mexicano excretaron el virus hasta 7 días antes de esas manifestaciones. Se concluyó que el tiempo de aparición del virus en la saliva depende no solo de la dosis, sino de la cepa del virus. Dado que el virus puede excretarse durante más de 10 días y que ese es el lapso recomendado para la obser-

vación de perros mordedores, se sugiere la conveniencia de extender dicho lapso (Fekadu *et al.*, 1982). En los gatos se pudo comprobar la eliminación del virus por la saliva entre 1 y 3 días antes de las manifestaciones clínicas, en los bovinos de 1 a 2 días, en las mofetas o zorrinos hasta 14 días, en el zorro ártico clínicamente sano durante un período anterior indeterminado, lo mismo que en murciélagos vampiros y en murciélagos no hematófagos (Beran, 1981).

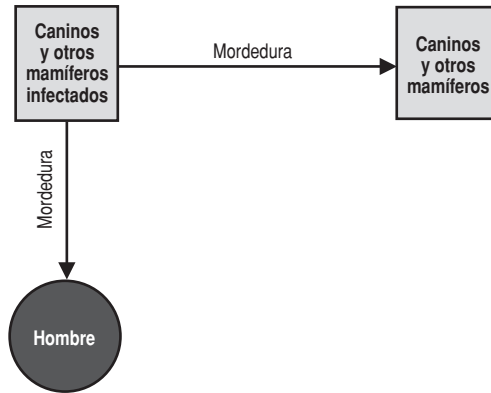
En varias ocasiones se pudo comprobar una viremia temprana, fugaz y de título bajo, pero no se ha podido demostrar de modo fehaciente que haya una diseminación hematogena del virus y que la misma desempeñe alguna función en la patogenicidad de la rabia.

Fuente de infección y modo de transmisión. Los huéspedes animales que mantienen el virus rábico en la naturaleza son los carnívoros y los quirópteros. Los herbívoros y otros animales no mordedores, los roedores y los lagomorfos no desempeñan ningún papel como reservorios.

RABIA URBANA (FIGURA 31). El perro es el principal vector en la rabia urbana. Aproximadamente 90% de todos los casos de rabia humana en el mundo se deben a perros rabiosos. La infección se transmite de un perro a otro y del perro al hombre y a los animales domésticos por medio de mordeduras. A pesar del desenlace fatal de la enfermedad, la rabia se mantiene en las ciudades y poblados por la presencia de una proporción importante de perros susceptibles. La gran densidad de perros y su tasa alta de reproducción anual son factores importantes en las epizootias de rabia canina en América Latina y en varias otras regiones geográficas. Otro factor importante en el mantenimiento del virus es el largo período de incubación de la enfermedad en algunos perros: en varias ocasiones se ha demostrado que el virus aparece en la saliva 2, 3 y a veces 13 días antes del comienzo de la enfermedad y que la eliminación del agente por esa vía puede continuar hasta la muerte del animal. Sin embargo, se debe tener en cuenta que no todos los perros rabiosos eliminan el virus por la saliva y, en consecuencia, algunas mordeduras no son infectantes. Se estima que cerca de 60 a 75% de los perros rabiosos eliminan el virus por la saliva y que su cantidad varía desde apenas vestigios hasta títulos muy altos. Como es obvio, el riesgo de transmisión del virus al hombre por mordedura o abrasión es mayor cuando la dosis de virus eliminado es más alta. Asimismo, el riesgo de contraer la infección aumenta cuando la mordedura se produce en la cara, el cuello o las manos y disminuye cuando se trata del tronco o las extremidades inferiores. Muchas heridas menores por mordeduras o rasguños no contienen suficiente cantidad de virus como para provocar la enfermedad, sobre todo si la lesión se ha inferido a través de la ropa. Por otra parte, se ha demostrado experimentalmente que el virus puede penetrar también por la conjuntiva y otras mucosas. Los casos cuya fuente de infección no fueron mordeduras sino abrasiones, rasguños o lamedura de heridas abiertas o mucosas son raros (Fishbein y Robinson, 1993). En los Estados Unidos alrededor de 40% de las personas que se someten al tratamiento posexposición atribuyen su exposición a otros mecanismos diferentes a la mordedura (Helmick, 1983; Bernard y Fishbein, 1991). Antes del establecimiento de los esquemas de profilaxis posexposición, se estimaba que solo se enfermaba aproximadamente 20% de las personas mordidas por perros rabiosos.

Se estima que en América Latina y el Caribe son mordidas por perros cada año más de 370.000 personas y que 260.000 se someten a tratamiento. En un estudio en

Figura 31. Rabia urbana. Ciclo de transmisión.



un barrio industrial de Buenos Aires, Argentina, se encontró que 3.295 personas (854 por 100.000 habitantes) habían concurrido al centro antirrábico para ser tratadas por mordeduras de perros. El grupo más expuesto al riesgo fue el de menores de 15 años de edad, en su mayoría varones. A causa de su menor estatura, una cuarta parte de ellos habían recibido mordeduras en la cara o el cuello. De todos los mordidos, 43,8% habían sido atacados por perros sueltos en las inmediaciones de las viviendas de sus dueños; 47,9% de las heridas fueron punzantes puntiformes, y un apreciable número de personas tuvo que someterse a tratamiento médico o quirúrgico. La mayor parte de las mordeduras ocurren en los meses de temperaturas más altas (Szyfres *et al.*, 1982).

En las zonas urbanas, los gatos siguen a los perros en el número de casos comprobados de rabia, pero pueden servir como considerable fuente de infección humana y, por tanto, se justificaría la necesidad de aumentar su vacunación (Diesch *et al.*, 1982). Los gatos pueden adquirir la rabia de perros infectados o de los animales silvestres con los que entran en contacto.

Cabe aquí formular un comentario sobre la rabia “abortiva” en los perros y el estado de portadores. En trabajos de laboratorio no es raro encontrar que algunos ratones inoculados con virus rábico se enferman y luego se recuperan. Numerosos hechos parecen sugerir que la rabia no siempre es letal. Aunque pocos, se han descrito casos de rabia abortiva en varias especies animales, incluso en el hombre. En un área enzoótica de Buenos Aires, se examinó mediante la prueba de cerebroneutralización a 1.015 perros y 114 gatos que habían resultado negativos a las pruebas de aislamiento y de inmunofluorescencia para el diagnóstico de la rabia. En los especímenes de cerebro de dos perros y de un gato del total de los examinados se encontraron títulos significativos a la prueba de cerebroneutralización en ausencia del virus, lo que se acepta como demostración de que los animales se habían recuperado de la enfermedad, ya que en los perros vacunados o muertos por rabia esta prueba resulta negativa (de Díaz *et al.*, 1975). A juzgar por ese estudio, la incidencia de la rabia “abortiva” es muy baja. En áreas enzoóticas de rabia, se han encontrado animales con anticuerpos neutralizantes en el suero, tanto en perros como en

animales silvestres terrestres y murciélagos vampiros. Este hecho se puede interpretar como que los animales habían sido infectados sin mostrar síntomas o se habían recuperado de la enfermedad. En un estudio experimental con 47 perros inoculados con virus rábico, 39 murieron y 8 sobrevivieron. Los animales sobrevivientes fueron seguidos durante dos años, no encontrándose anticuerpos neutralizantes en el suero o en el líquido cefalorraquídeo. Se los inoculó con una dosis alta de virus calle junto con 10 controles; ninguno de ellos murió pero los 10 controles sucumbieron a la rabia. En los 8 perros que resistieron la provocación se detectó un nivel alto de anticuerpos en el suero que indicaría una respuesta anamnésica (Fekadu y Shaddock, 1984).

Un aspecto que ha suscitado controversia desde hace tiempo es la posible existencia de portadores, es decir de animales clínicamente normales que eliminan virus por la saliva. Anteriormente no había una prueba fehaciente de que existiera tal estado de portador de virus rábico. Sin embargo, en Etiopía y en la India se ha podido aislar el virus de la saliva de varios perros asintomáticos y durante períodos muy prolongados. De 1.083 perros en apariencia sanos examinados en Etiopía, 5 fueron excretores intermitentes del virus en la saliva. En fecha más cercana, se pudo comprobar el estado de portador en una perra experimentalmente infectada, que se enfermó de rabia y luego se recuperó. Esta perra fue inoculada por vía intramuscular (con un virus aislado de la saliva de un perro en apariencia sano de Etiopía) y a los 42, 169 y 305 días después de que se hubo recuperado de la enfermedad, se aisló el virus de su saliva. A los 16 meses de su recuperación, la perra murió al parir dos cachorros que nacieron muertos, y pudo comprobarse la presencia de virus rábico viable en las tonsilas del animal pero no en el cerebro u otros órganos (Fekadu *et al.*, 1981; Fekadu *et al.*, 1983). Se ha señalado que el estado de portador podría servir para perpetuar el mantenimiento del virus de la rabia mientras haya una densidad óptima de animales susceptibles. Asimismo, es importante considerar la mordedura de un perro no provocado como posible fuente de infección de rabia en un área enzootica (Fekadu, 1991).

La transmisión interhumana de rabia es excepcional. En esta categoría se pueden incluir los dos casos conocidos de rabia por trasplante de córnea, uno de los cuales se presentó en los Estados Unidos y otro en Francia. En los dos casos no se sospechó rabia en los donantes. La presencia del virus rábico se ha comprobado en la córnea de animales y del hombre por la técnica de impresión e inmunofluorescencia directa (véase más adelante Transmisión por vía aerógena).

RABIA SILVESTRE. La rabia silvestre se mantiene en la naturaleza en forma similar a la urbana: una o dos especies de mamíferos dentro de un determinado ecosistema, en especial carnívoros y quirópteros, se encargan de perpetuar la rabia. En diferentes partes del mundo varias especies silvestres mantienen el ciclo del virus rábico en sus diferentes ecosistemas (véase Presentación). En los Estados Unidos, diferentes especies animales mantienen epizootias más o menos independientes en varias áreas. En el este de ese país, desde Nueva Inglaterra hasta los estados del Atlántico sur, los zorros (*Vulpes fulva* y *Urocyon cinereoargenteus*) son los principales huéspedes y vectores de la rabia. La rabia en las mofetas (*Mephitis mephitis*) era endémica en los estados del sudeste del país desde la década de 1950 pero cuando fueron introducidas en la región media del Atlántico para aumentar la población local con fines de caza, se inició una epizootia de grandes proporciones que llegó a los

estados de Carolina del Norte, Connecticut, Nueva York y Virginia. En 1992 la rabia en mofetas superó ampliamente en número a la de cualquier otra especie animal, constituyendo prácticamente 50% de todos los casos de rabia animal (Krebs *et al.*, 1993; Chomel, 1993). Los mapaches (*Procyon lotor*) son los responsables de las enzootias de los estados de Florida y Georgia. Con cierta frecuencia se ha aislado virus rábico de zorros árticos (*Alopex lagopus*) en apariencia sanos. Sin embargo, no se sabe si todos o algunos de los zorros ya habían contraído la infección y estaban en el período de incubación de la rabia (Beran, 1981). Las epizootias y enzootias entre esos animales dependen sobre todo de la dinámica de la población. Cuando la densidad de la población es alta, la rabia adquiere proporciones epizooticas y muere un gran número de animales. Así, se estima que puede morir hasta 60% de la población de zorros durante una epizootia. Cuando la densidad es baja, la rabia puede presentarse en forma enzoótica o desaparecer del todo con el tiempo. Cuando hay una nueva generación susceptible, se presentan nuevos brotes epizoóticos. La tasa de renovación anual de las poblaciones de zorros es muy alta y puede llegar hasta 70% de la población total. Sin embargo, se desconoce cuál es la densidad poblacional que debe alcanzar una especie animal para que se creen condiciones epizoóticas. El período variable de incubación, que en algunos animales puede ser muy largo, favorece el mantenimiento de la propagación continua del virus.

Se han encontrado anticuerpos contra el virus rábico en varias especies silvestres, tales como zorros, mapaches, mangostas y murciélagos insectívoros y hematófagos; este hecho indicaría que la infección rábica no siempre conduce a la enfermedad y muerte. En animales poco susceptibles, tales como los mapaches, la tasa de reaccionantes puede ser alta en el período posepizoótico. En las glándulas salivales de mangostas rabiosas se han encontrado títulos bajos del virus, hecho que sugiere que se podrían transmitir dosis subletales del virus por mordeduras. Inclusive en especies altamente susceptibles, como los zorros, se encuentran algunos ejemplares con un título muy bajo del virus en las glándulas salivales. En un estudio realizado en Granada durante cuatro años, de 1.675 mangostas examinadas se hallaron 498 (30%) con anticuerpos neutralizantes para el virus rábico (Everad *et al.*, 1981). Se cree que la condición inmune adquirida en forma natural por una población de animales silvestres es un factor importante para que un brote epizoótico no ocurra en una especie y área determinada. Es decir que puede haber transmisión esporádica del virus mientras haya una alta tasa de animales con anticuerpos, pero sería difícil que alcance proporciones epizoóticas (Bigler *et al.*, 1983). Sin embargo, no parece que se pueda obtener un grado de inmunidad suficiente como para reducir la incidencia o erradicar la infección sin una buena cobertura de vacunación.

Tanto en el Canadá y los Estados Unidos como en muchos de los países europeos libres de rabia canina, los animales silvestres son los principales responsables del mantenimiento del virus rábico.

La epizootiología de la rabia de los quirópteros sigue las mismas pautas que las de otros mamíferos. No se ha comprobado de modo fehaciente que haya portadores entre los murciélagos, como se había creído con anterioridad; los murciélagos mueren cuando se enferman de rabia y nunca se ha aislado el virus de las glándulas salivales sin que también lo hubiera en el cerebro. Se ha comprobado que algunos murciélagos podían eliminar el virus por la saliva durante 10 días y más antes de la muerte; tal fenómeno se ha observado en otras especies animales y se ha aislado el agente de la saliva de mofetas por lo menos durante 18 días y de zorros durante 17.

Asimismo, es de suponer que algunos murciélagos se recuperan de la enfermedad y, tal como sucede con otros mamíferos silvestres, se hallan anticuerpos neutralizantes en vampiros de áreas donde ocurren brotes de rabia bovina. En un área de tales características en la Argentina, se encontraron anticuerpos en el suero de 24 de 99 vampiros examinados sin que se comprobara la presencia de virus en el cerebro u otros tejidos ni anticuerpos neutralizantes en el sistema nervioso central, lo que indicaría que los animales no se habían enfermado de rabia (Lord *et al.*, 1975). Se ha sugerido que la presencia de los anticuerpos séricos podría deberse a repetidas infecciones subletales, pero faltan evidencias experimentales al respecto.

La rabia selvática es un peligro permanente para el hombre y los animales domésticos. Cuando los animales silvestres están rabiosos se acercan a los poblados y pueden agredir al hombre y a sus animales. Por otra parte, debe tenerse en cuenta que la proporción de carnívoros silvestres que eliminan el virus por la saliva es más alta que la de perros. Las principales víctimas suelen ser los bovinos, tanto en Europa como en el Canadá y los Estados Unidos. En áreas donde se ha erradicado la rabia canina, esta puede ser reintroducida por los carnívoros silvestres si la población de perros no se inmuniza en forma adecuada.

La transmisión de la rabia, tanto silvestre como urbana, se produce sobre todo por mordedura de un animal que elimina el virus por la saliva a otro animal susceptible o al hombre. Se sabe de casos humanos de rabia adquirida por vía aerógena. En una cueva de Texas (Frio Cave), Estados Unidos, donde se refugian durante el verano millones de murciélagos de cola libre (*Tadarida brasiliensis*), se registraron dos casos en científicos que permanecieron en el lugar algunas horas y no recibieron mordedura alguna (Constantine, 1971). En la misma cueva se comprobó también la transmisión por vía aerógena en coyotes y zorros encerrados en jaulas a prueba de murciélagos o artrópodos. Es probable que los aerosoles se hubieran producido por la saliva y orina de los murciélagos insectívoros. Asimismo, el virus fue recogido del aire de la cueva por medio de aparatos especiales e inoculados en zorros que se enfermaron y murieron de rabia. Otro caso ocurrió en un laboratorio; la víctima fue un microbiólogo que estaba preparando una vacuna concentrada. En Las Cruces, Nuevo México, Estados Unidos, se describió un brote epizootico en una estación experimental, donde se mantenían diferentes especies de animales silvestres, zorros, coyotes, zarigüeyas y otros, en jaulas individuales sin posibilidad de contacto directo ni transmisión por mordedura (Winkler *et al.*, 1972). La transmisión se atribuyó a la diseminación aérea de un virus cuyo probable origen sería el murciélago y que estaría especialmente adaptado a la transmisión por aerosoles. De modo experimental se ha podido infectar a animales de laboratorio por vía digestiva y se ha comprobado la infección por canibalismo en madres de ratones lactantes inoculados con el virus rábico. Se cree que este modo de transmisión puede desempeñar algún papel en la propagación de la rabia entre animales silvestres. No se conocen casos humanos de rabia adquirida por ingestión, aun cuando se ha detectado el virus en la leche de algunas vacas rabiosas.

Diagnóstico. La prueba preferida es la de inmunofluorescencia directa, que resulta rápida, muy sensible y específica. La eficacia de la prueba depende de la competencia del técnico y de la calidad de los reactivos, en especial del conjugado. El Comité de Expertos de la OMS en Rabia recomienda que al introducirse esta prueba en un laboratorio debe usarse en forma simultánea con la de inoculación en

ratones lactantes, durante un año por lo menos (OMS, 1984). También se recomienda inocular ratones con material de cerebro de un animal sospechoso que ha mordido a una persona, si la prueba de inmunofluorescencia resulta negativa. Otra ventaja de la técnica de inmunofluorescencia sobre las otras pruebas, es que puede usarse mientras el paciente o el animal rabioso están aún con vida. Para tal fin se emplean frotis de impresiones corneales, raspado de mucosa lingual, tejido bulbar de folículos pilosos y cortes cutáneos congelados. Sin embargo, la sensibilidad de la prueba en estas condiciones es limitada: aunque el resultado positivo confirma el diagnóstico, un resultado negativo no excluye la posibilidad de la infección. Estas pruebas pueden ser muy útiles en animales mordedores, para decidir si se instaura un tratamiento profiláctico temprano en personas expuestas.

Últimamente se desarrolló una técnica de ELISA bajo el nombre de diagnóstico inmunoenzimático rápido (RREID: *rapid rabies enzyme immunodiagnosis*), basado en la detección del antígeno de la nucleocápside del virus rábico en el tejido cerebral. Esta prueba se puede realizar en condiciones de campo mediante un estuche especial, ya que el antígeno se puede ver a ojo desnudo. La RREID se presta especialmente para estudios epidemiológicos, pero se debe notar que puede dar un resultado negativo, mientras la inmunofluorescencia es positiva (OMS, 1992).

La inoculación intracerebral de ratones para aislar el virus sigue siendo una de las pruebas más útiles para el diagnóstico de la rabia en muchos países. Se recomienda el empleo de ratones lactantes de hasta tres días, ya que son más sensibles que los animales de mayor edad. Esta prueba rinde los mejores resultados si se combina con la de inmunofluorescencia. Con el propósito de obtener un diagnóstico rápido, que es tan importante para tomar una decisión sobre el tratamiento profiláctico en personas expuestas, se puede inocular un grupo mayor de ratones con el material del animal mordedor e ir sacrificándolos a partir del cuarto día de la inoculación y examinar sus cerebros por la prueba de inmunofluorescencia.

En los países en desarrollo sigue siendo útil el examen microscópico de los corpúsculos de Negri para el diagnóstico: es un procedimiento simple, rápido y económico. Aunque es el método menos sensible, un investigador experimentado puede obtener un diagnóstico correcto en 80 a 90% de los casos, sobre todo en perros muertos de rabia furiosa. La detección de los corpúsculos de Negri mediante las tinciones de Sellers, May-Grünwald, Mann u otra técnica, asegura el diagnóstico de rabia, pero no se puede excluir la posibilidad de la infección cuando no se encuentran esas inclusiones.

Se recomienda no limitar los exámenes al tejido nervioso sino también investigar la presencia del virus en las glándulas salivales, en especial las submaxilares.

Es muy importante que las muestras lleguen al laboratorio en buenas condiciones de conservación. En un estudio realizado con tejidos en estado de deterioro progresivo, se comprobó que la primera prueba que resulta negativa es la del examen de corpúsculos de Negri, luego la de inoculación en ratones y, por último, la de inmunofluorescencia.

Las pruebas serológicas se usan habitualmente para conocer la capacidad inmunogénica de las vacunas y la respuesta inmune de personas sometidas a un régimen de pre o posinmunización. Además de las pruebas de neutralización en ratones, por reducción de placas o de inhibición de campos fluorescentes, se han perfeccionado otras pruebas rápidas, entre ellas la prueba modificada de contrainmunolectroforesis (de Díaz, 1983), la de inmunoadherencia-hemaglutinación (Budzko *et al.*, 1983) y la de ELISA (Nicholson y Prestage, 1982). Todas las pruebas que miden anticuer-

pos neutralizantes son útiles para conocer el grado de resistencia del huésped contra la infección.

Para aislar el virus rábico se recomienda usar células de neuroblastoma murino (Na Cl300), que son más susceptibles que cualquier otra línea de células. El aislamiento en estos cultivos es por lo menos tan eficiente como la inoculación de ratones y el resultado puede obtenerse en solo 2 días en lugar de los 10 a 15 días necesarios en la inoculación en ratones. Una vez aislado, el virus se puede tipificar con anticuerpos monoclonales. Afortunadamente, en forma paulatina se están incorporando equipos para trabajar con cultivos celulares en los laboratorios del mundo en desarrollo (OMS, 1992).

Control. Cabe considerar: 1) los programas de control y erradicación de la rabia urbana; 2) las medidas de control de la rabia silvestre; 3) las medidas de transporte internacional de animales, y 4) los procedimientos de vacunación de individuos contra la rabia humana, tanto previos como posteriores a la exposición.

1. Control y erradicación de la rabia urbana. El enfoque más racional para prevenir la rabia humana consiste en controlar y erradicar la infección de los animales domésticos, sobre todo de los perros. Uno de los grandes problemas es el crecimiento desmesurado de las grandes urbes por la migración continua de personas desde las áreas rurales a la periferia de las ciudades en busca de trabajo. Además de la gente también migran los animales domésticos, entre ellos perros y gatos. Como gran parte de la población de esos asentamientos periurbanos vive por debajo de la línea de pobreza y con grandes privaciones, pocos habitantes se pueden ocupar de vacunar a sus animales o darles otros cuidados. Así, los perros y gatos vagan muchas veces por las calles y buscan alimentos entre los desperdicios de las casas. Se estima que la población canina en América Latina y el Caribe es de 40 millones de animales, con una proporción de 1 perro cada 8 a 13 personas (Escobar Cifuentes, 1988). Una situación parecida ocurre en algunos países asiáticos. Chomel (1993) considera que el factor que determina una situación de rabia endémica no es solamente la abundancia de perros; influyen también la ecología particular del área, las implicaciones de las características culturales y las normas que regulan la tenencia de perros.

Los procedimientos usados en los programas de control y erradicación de la rabia urbana tienen por objeto reducir rápidamente la población de animales susceptibles mediante la inmunización de los perros y gatos con dueño, y disminuir el crecimiento de esa población por medio de la esterilización y la eliminación de los perros callejeros. Hay dudas sobre si la captura y sacrificio de los perros callejeros sin o con dueño pueda reducir efectivamente el crecimiento de esa población indeseable. En Guayaquil, Ecuador, la eliminación de perros se mostró ineficaz o, más aún, contraproducente: después de tres campañas de eliminación de perros callejeros, el número de perros con rabia no solamente no ha disminuido, ha aumentado (Beran, 1991). Los mismos resultados negativos se obtuvieron en ciudades de Asia (Meslin, 1989). El sacrificio de perros no puede servir como base única para un programa. En las áreas no endémicas o libres de rabia es importante mantener la inmunidad de los perros si en el país existen focos de la enfermedad y limitar el exceso de la población canina por medio de la esterilización de los perros machos y hembras o, si esa estrategia no fuera posible, capturar a los perros callejeros, vacunarlos y liberarlos. La estrategia será más factible cuando se disponga de las vacunas que se adminis-

tran por vía oral en cebos, y se las distribuya en los lugares frecuentados por los perros. En áreas de epizootia lo más aconsejable es capturar a los perros callejeros y sacrificarlos si no son reclamados por sus dueños en un plazo estipulado. En el caso de una epizootia urbana se recomienda la vacunación en el plazo más breve posible de 80% de toda la población canina de la ciudad y de áreas adyacentes, por lo menos. Una vez interrumpida la epizootia, se debe continuar con la vacunación de los animales que no se inmunizaron con anterioridad, tanto de la generación vieja como de los incorporados por crecimiento vegetativo o los que provienen de otras áreas. Las campañas de vacunación pueden realizarse mediante visitas domiciliarias, puestos de salud fijos o clínicas móviles donde se concentran los perros de cada barrio, pero cuando los recursos lo permiten es preferible el primer procedimiento.

Actualmente se dispone de un gran número de vacunas inocuas y de gran eficacia para uso en perros. Las vacunas son de dos tipos: de virus inactivado y de virus vivo modificado (VVM). Entre las primeras, se distinguen las elaboradas con virus fijo en tejido nervioso y las elaboradas en cultivo celular. Entre las vacunas VVM se encuentran las preparadas en embrión de pollo mediante un número pequeño de pases (LEP —*low egg passage*—) o mediante pases numerosos (HEP —*high egg passage*—), y la elaborada en riñón de cerdo (cepa ERA). Si bien son pocos los casos de rabia en perros y gatos provocados por las vacunas VVM, es indudable que las vacunas de virus inactivado presentan las mejores garantías de inocuidad.

Las vacunas que más se emplean en América Latina son las de cerebro de ratón lactante (CRL) inactivada (Fuenzalida-Palacios), y les siguen en importancia numérica las distintas vacunas elaboradas en cultivo de tejido (datos de CEPANZO, 1980). De acuerdo con ensayos comparativos de diferentes tipos de vacuna para animales, se estableció que las vacunas VVM de cultivo celular y la Flury LEP en embrión de pollo confieren inmunidad por tres años con una sola inyección, y que la vacuna CRL inactivada protege a todos los perros durante un año y a 80% durante tres años (Sikes, 1975). Por consiguiente, los dos tipos de vacunas más empleados en América Latina son de eficacia comprobada. Sin embargo, aún se recomienda que cada lote de vacuna de cualquier tipo se someta en forma oficial a pruebas de inocuidad y actividad. Una vacuna producida en células BHK e inactivada por etilenoimina (PV-BHK-EL), desarrollada en el Centro Panamericano de Zoonosis de la OPS/OMS, protegió a 100% de los perros cuando se los provocó con virus calle a los 12 y 25 meses de vacunados y a 89% de esos animales a los 3 años (Larghi *et al.*, 1979). El Comité de Expertos de la OMS en Rabia (1992) recomienda ir substituyendo las vacunas de tejido nervioso por vacunas obtenidas en cultivos celulares.

El mismo Comité recomienda también que se practique cada año la inmunización primaria de todos los perros comprendidos entre tres meses y un año de edad durante las campañas de vacunación en masa. Los perros deberán ser revacunados de acuerdo con la duración de la inmunidad que confiere el tipo de vacuna empleada. Los cachorros menores de tres meses pueden recibir una vacuna inactivada, pero deben ser revacunados lo antes posible después de cumplir esa edad. La cobertura de vacunación en América Latina alcanza aproximadamente a 70% de la población canina cada año; por lo general es de 100% en las zonas afectadas por la rabia y no tan elevada en zonas no afectadas por la enfermedad (datos de OPS, 2000). Es de esperar que en un futuro próximo se disponga de vacunas orales que puedan utilizarse para proteger a los perros callejeros, eliminándose así esta fuente de infección para el hombre y para los perros y gatos domésticos.

Los gatos pueden ser vacunados con una vacuna inactivada o una VVM, con excepción de la Flury LEP que puede resultar patógena para esos animales. La edad recomendada para la vacunación es la misma que para los perros, y la revacunación debe ser anual hasta que se disponga de más información sobre la duración de la inmunidad en los gatos.

Deben eliminarse los perros o gatos que fueron mordidos por un animal rabioso. Se puede hacer una excepción cuando se tenga certeza de que el animal mordido estaba vacunado con una vacuna activa y que todavía está dentro del período de inmunidad prevista para ese producto biológico. Si se acepta no sacrificarlo, el animal deberá quedar confinado y en observación por los menos durante tres meses. Una investigación señaló que los perros expuestos a la rabia que reciben tratamiento oportuno con vacuna antirrábica en combinación con anticuerpos monoclonales están protegidos contra el desarrollo de la enfermedad (Hanlon, 2002b).

2. Control de la rabia silvestre. Se deben considerar: a) la rabia transmitida por quirópteros y b) la rabia transmitida por carnívoros terrestres.

a) El control de la rabia transmitida por quirópteros hematófagos resulta de especial interés para América Latina. Los procedimientos principales de control consisten en vacunar al ganado en las áreas expuestas y en reducir la población de vampiros. Se dispone de excelentes vacunas, entre las cuales se destaca la ERA, que proporciona una protección adecuada por más de tres años. Otras vacunas útiles que protegen por más de un año son la Flury HEP preparada en embrión de pollo, la CRL y la PV-BHK-EL con coadyuvante de hidróxido de aluminio.

Aunque la epizootiología de la rabia bovina aún no ha sido bien comprendida, en las observaciones realizadas en varios países se indica que esta infección tiene un carácter focal; por tanto, sería posible proteger el ganado contra la rabia transmitida por quirópteros hematófagos mediante la vacunación focal y perifocal sin necesidad de recurrir a costosas campañas de vacunación en masa. Sin embargo, se requieren estudios epizootiológicos y un sistema de vigilancia adecuado.

El otro método se basa sobre el empleo de anticoagulantes como la difenadiona, para reducir la población de vampiros en los lugares donde se presenta la rabia bovina. El procedimiento consiste en capturar a los vampiros con redes de náilon o "redes japonesas" colocadas alrededor de los corrales o potreros, untarlos con difenadiona en la región dorsal y soltarlos. Al regresar a sus nidos, sus congéneres de la colonia los lamen al asearse mutuamente y luego mueren como consecuencia de hemorragias internas. En los ensayos realizados hasta ahora se ha comprobado que dicho procedimiento es eficaz tanto para lograr una reducción importante del número de vampiros en las colonias, como para prevenir la rabia bovina y humana originada por esos animales. Sin embargo, existiría la posibilidad de que los cadáveres de los murciélagos constituyan un peligro para los animales de otras especies. Por tal motivo se examinaron los residuos del anticoagulante en los vampiros muertos mediante la cromatografía de gas y solo se encontró 1,17% de la difenadiona usada para tratarlos. Si bien en esta investigación se indicó que el peligro para otras especies era reducido, los autores (Burns y Bullard, 1980) recomiendan precaución en el uso del anticoagulante porque se desconoce la susceptibilidad de las diferentes especies al medicamento. Otra sustancia que resultó más barata y tan eficaz como la anterior fue la warfarina suspendida en vaselina: la droga resultó selectiva para los vampiros sin afectar a otras especies. También se puede usar esa sustancia sobre la superficie de los refugios.

Para prevenir los casos humanos causados por quirópteros no hematófagos, se debe advertir a la población e instruir especialmente a los niños para que se abstengan de tocar o recoger murciélagos caídos o de capturar a los que vuelan durante el día. Asimismo, se puede impedir la entrada de murciélagos a los edificios sellando las vías de entrada y salida. Por otra parte, como los murciélagos insectívoros resultan beneficiosos para la agricultura no se debe intentar su control indiscriminado sino, más bien, proteger a sus víctimas: perros, gatos y otros animales domésticos.

b) La política sobre el control de la rabia silvestre en carnívoros terrestres cambió radicalmente al pasar de la reducción de la población al uso de vacunas para formar poblaciones inmunes. Varios investigadores ya se habían manifestado anteriormente en contra del procedimiento de reducción pues implica el sacrificio indiscriminado de animales inmunes y de animales susceptibles: al repoblarse el área podría producirse un aumento de los últimos. El argumento es valedero sobre todo cuando se trata de especies animales relativamente resistentes al virus rábico, tales como los mapaches y las mangostas (Everard *et al.*, 1972; Everard *et al.*, 1981; Carey *et al.*, 1978). En ensayos experimentales se ha demostrado la posibilidad de inmunizar a zorros por vía oral mediante cebos que contienen vacunas VVM, en especial ERA o WIRAB (derivada de la anterior y cultivada en BHK). Actualmente se usan vacunas derivadas de la cepa SAD (Street Alabama Duffering), tales como ERA, SAD-Bern, SAD-B19 y Vnukovo-32. Estas vacunas aplicadas por vía intracerebral, intramuscular u oral, son patógenas para los ratones adultos y otras especies de roedores e inocuas por vía oral para carnívoros silvestres tal como se ha demostrado en América del Norte y Europa. La vacuna SAG es una mutante de SAD y no es patógena para roedores de laboratorio o silvestres.

La vacuna SAD-Bern ha sido usada extensamente en Suiza en cebos de cabeza de pollo para vacunar zorros: de 1,3 millones de cebos distribuidos se detectaron 3 casos de rabia inducida por la vacuna. La vacuna SAD-B19 fue distribuida en 20 millones de cebos en Alemania, Bélgica, Francia, Italia y Luxemburgo, sin haberse registrado muertes de zorros o de animales de otras especies que comparten con ellos el mismo territorio. Entre 1989 y 1991 se distribuyeron en Francia y Suiza 250.000 cebos que contenían vacuna SAG, sin haberse registrado ninguna muerte debida a la vacunación (OMS, 1992). Un estudio en América del Norte mostró que la administración oral de vacuna atenuada SAG-2 resultó efectiva para proteger a zorrinos y mapaches (Hanlon, 2002a). Se ha desarrollado una vacuna recombinante (VRG) que expresa el gen de glucoproteína del virus rábico, cuyo vector es el virus vaccinia. La delección del gen de timidina quinasa disminuye de modo muy importante la patogenicidad de la vacuna para ratones cuando se la administra por vía intracerebral o intraperitoneal. Con la vacunación oral de una docena de especies animales no se pudo demostrar patogenicidad residual ni difusión del virus recombinante fuera de su área de aplicación. Entre 1988 y 1990 se distribuyeron en Bélgica y Francia un millón de cebos con vacuna, no se observó ningún efecto adverso (OMS, 1992). Una vacuna con virus recombinantes de vaccinia y rabia resultó eficaz en murciélagos (Aguilar-Setien *et al.*, 2002).

En Austria se eliminó la rabia canina en 1950 y la rabia selvática en 1955, pero esta última reapareció en 1966: la campaña para reducir la población de zorros no fue exitosa. En 1986 se inició la inmunización de zorros en una provincia y se distribuyó un total de 1.200.000 cebos con vacuna en todas las provincias a partir de 1991. Esas campañas de vacunación se repitieron en 1992 y 1993. La rabia estaba

concentrada en tres provincias y la enfermedad apareció en la provincia de Salzburgo, un área que no había sido incluida en las campañas (WHO, 1994). En el presente, Suiza está libre de la rabia en zorros debido a la vacunación bucal con cebos que se distribuyen mayormente a mano. Como consecuencia del éxito de esa campaña, varios cantones ya no requieren la vacunación de perros y ganado. Italia también se liberó de la rabia silvestre, pero se reinfectaron algunas áreas cerca de la frontera con la antigua Yugoslavia. En Bélgica se logró una gran reducción de la incidencia con el empleo de la vacuna SAD-B19 distribuida a mano y de la vacuna recombinante VRG distribuida por vía aérea. En otros países de Europa también se consiguió tener áreas libres de rabia.

3. Medidas sobre el transporte internacional de animales. Los países libres de rabia deberían prohibir la importación de perros y gatos procedentes de áreas infectadas, como se hace en Australia, o establecer una cuarentena prolongada de seis meses e inmunizar a los animales introducidos en el país con vacuna inactivada. En países donde hay rabia y no es posible una cuarentena prolongada, se exigirá un certificado oficial de vacunación para el ingreso de los perros y gatos y se los confinará en el domicilio de sus dueños bajo vigilancia veterinaria hasta completar un período de cuarentena reducido.

Los animales silvestres deben someterse a las mismas medidas. En la medida de lo posible, debería prohibirse la introducción de animales de áreas enzoóticas. Se recomienda utilizar vacunas inactivadas porque las vacunas VVM pueden ser patógenas para algunas especies silvestres.

4. Prevención de la rabia humana (cuadro 8).

a) La profilaxis previa a la exposición se limita a los grupos expuestos a riesgo alto, tales como el personal de laboratorio, de servicios antirrábicos y de programas de control de la rabia animal, los veterinarios, el personal de cuarentena, los carteos en las áreas endémicas y los naturalistas. No se recomienda la vacunación en masa, incluso en áreas epizooticas, ya que ninguna vacuna es completamente inocua. En América Latina se usa la vacuna CRL para la inmunización previa a la exposición. Esta vacuna para uso humano, que se elabora en ratones de un día de vida y se purifica por centrifugación a 1.700 xg durante 10 minutos, tiene alta capacidad inmunogénica y está prácticamente libre del factor encefalitogénico. Al administrarla en tres dosis se obtienen títulos neutralizantes altos. Se recomienda tomar una muestra de sangre 10 ó 12 días después de la tercera dosis para demostrar la seroconversión. Si el título es inferior a 0,5 UI/ml, se deberá administrar una dosis de refuerzo y repetir el control serológico. Toda persona que trabaja en el diagnóstico, investigación o producción de vacunas con virus vivo se debe someter a un examen serológico cada seis meses. Cuando no se disponga de técnicas serológicas se recomienda aplicar un refuerzo anual. Las personas vacunadas que exhiben una formación de anticuerpos satisfactoria deben recibir una o más dosis de refuerzo cuando son expuestas a la infección. En la profilaxis previa a la exposición en los países desarrollados se usa la vacuna en cultivo de células diploides humanas (HDCV: *human diploid cell vaccine*), que es altamente inmunogénica pero de un costo inaccesible para los países en desarrollo. La vacuna se aplica por vía intramuscular en la región deltoidea de toda persona adulta. No se debe administrar la vacuna en los glúteos porque resultará en un título menor de anticuerpos. En los niños se puede aplicar en el área anterolateral del muslo. Para las vacunas obtenidas en cultivo de teji-

Cuadro 8. Tratamiento general y específico de la rabia.

Naturaleza del contacto	Estado del animal sin tener en cuenta si está vacunado		
	En el momento del episodio sospechoso	Durante el período de observación de 10 días ^a	Tratamiento recomendado
- Contacto sin lesión; contacto indirecto; ningún contacto	Rabioso	Sano	Ninguno
- Lamedura de la piel, arañazos o erosiones; mordedura leve en las partes cubiertas de los brazos, del tronco y de las piernas	a. Presuntos síntomas de rabia ^b	Sano	Inicie la vacunación. Interrumpa el tratamiento si el animal sigue sano durante cinco días. ^{a,c}
	b. Animal salvaje ^d o animal que no puede ser sometido a observación	Rabioso	Inicie la vacunación; si el diagnóstico es positivo administre suero y complete el esquema de vacunación.
- Lamedura de las mucosas; mordedura grave compuesta de mordeduras múltiples o situadas en cara, cabeza, dedos y cuello	Animal doméstico o salvaje ^b sospechoso de rabia ^d o rabioso, o animal que no puede ser sometido a observación		Administre suero y vacuna; interrumpa el tratamiento si el animal sigue sano durante cinco días. ^{a,c}

^aEl período de observación recomendado en este cuadro se aplica solamente a perros y a gatos.

^bEn las zonas de endemia, todos los casos de mordedura sin provocación previa deben considerarse sospechosos, a no ser que el análisis de laboratorio (investigación de anticuerpos fluorescentes en el cerebro) sea negativo.

^cO si la prueba de anticuerpos fluorescentes en el tejido cerebral es negativa.

^dEn general, el contacto con roedores y conejos muy rara vez hace necesario el tratamiento antirrábico específico.

dos o de embrión de huevo de pato purificado se puede recurrir a la inyección intradérmica (OMS, 1992). La conversión serológica se produce en más de 99% de las personas tratadas y perdura 2 años en 100% de los vacunados si se administran tres dosis en los días 0, 7 y 28. La administración intradérmica es de mucho menor costo y tan eficaz como la intramuscular, a condición de que la aplicación la realice personal especializado. Se observan efectos secundarios indeseables en menos de 1% de los inmunizados y consisten en dolor muscular, cefalalgia y dolor en el lugar de la inyección (Turner *et al.*, 1982; Dreesen *et al.*, 1982).

Según datos de los Estados Unidos, en un lapso de 46 meses hubo 108 casos (11 por cada 10.000 vacunados con HDCV) de reacciones alérgicas generales, desde la urticaria a la anafilaxia. Pocas personas tuvieron que ser hospitalizadas y ninguna murió como consecuencia de esas reacciones. De los 108 casos, 9 fueron de hipersensibilidad inmediata, presumiblemente del tipo I, 87 de instalación tardía (2 a 21 días después de administrar una o más dosis) presumiblemente del tipo III (depósito del complejo antígeno-anticuerpos en los tejidos, activación del complemento e inflamación) y 12 casos de un tipo indeterminado (CDC, 1984).

b) La prevención de la rabia después de la exposición consiste sobre todo en el tratamiento local de la herida y en la inmunización pasiva y activa del individuo.

- El tratamiento local de la herida resulta de suma importancia y puede de por sí prevenir muchos casos de rabia al eliminar o inactivar el virus inoculado. Se recomienda lavar la herida lo antes posible bajo un chorro fuerte de agua y limpiarla con agua y jabón, o agua y un detergente. A continuación se aplica alcohol al 40–70%, tintura de yodo, alcohol yodado o compuesto de amonio cuaternario al 0,1%. Las heridas no se deben suturar de inmediato. En ensayos efectuados en animales de laboratorio se ha comprobado que la infiltración de la herida con suero antirrábico es muy eficaz en la prevención; por tanto, se recomienda instilar suero alrededor de la misma y, si queda, administrar el resto por vía intramuscular en los glúteos.
- El largo período de incubación que se observa en la mayoría de los casos de rabia humana permite establecer una inmunización profiláctica posterior a la exposición. La vacunación debe iniciarse lo antes posible con el fin de asegurar que el individuo quede inmunizado antes de que el virus rábico alcance el sistema nervioso central. Se estima que en el mundo se someten anualmente a tratamiento antirrábico de 500.000 a 1.500.000 personas o quizás más.

Actualmente se emplean esquemas reducidos de vacunación. La elección del esquema depende mucho de las condiciones de desarrollo económico y de la vacuna usada. No hay duda de que las vacunas elaboradas en cultivo celular de células diploides humanas o en células VERO son superiores en inocuidad y también alcanzan títulos más altos de anticuerpos neutralizantes. Sin embargo, su precio es inalcanzable para los países en desarrollo, que es donde más se necesitan (Sureau, 1988; Larghi, 1991; Fishbein y Robinson, 1993). En tres continentes, África, América, con exclusión del Canadá y los Estados Unidos, y Asia, en 1992 se trató a 784.026 personas según datos obtenidos por la Organización Mundial de la Salud. Si se agregan a esos países los de Europa Central y Oriental, se llega fácilmente al millón de personas tratadas. Según algunos, un tratamiento con la vacuna de células diploides humanas costaría US\$ 240 por persona y, según otros, la vacuna y el suero costarían \$1.000. Por consiguiente, los países más pobres se ven obligados a recurrir a otras vacunas. Sin embargo, en lo posible, se deberá pasar a la producción de vacunas antirrábicas en cultivos celulares para evitar la presencia de sustancias encefalito-génicas.

En América Latina se sigue usando la vacuna CRL. El esquema reducido es de siete dosis, con una dosis cada 24 horas del día 0 al 6, y tres dosis de refuerzo en los días 10, 20 y 60. Si se aplica suero en caso de exposición grave, se recomienda el esquema clásico de 14 dosis cada 24 horas y 2 de refuerzo a los 10 y 20 días posteriores a la terminación de la serie (Guarnera *et al.*, 1994).

En otros países se usa una vacuna elaborada en embrión de pato e inactivada por betapropiolactona. La vacuna purificada ofrece la misma inmunogenicidad e inocuidad que las vacunas preparadas en cultivo celular (OMS, 1992).

El esquema de vacunación convencional con vacunas elaboradas en cultivo de células diploides humanas o con vacuna de embrión de pato purificada es la administración por vía intramuscular en los días 0, 3, 7, 14 y 30; en el esquema reducido, en el día 0 se aplica una dosis en la región deltoidea derecha y otra en la región deltoidea izquierda y luego una dosis de cada una los días 7 y 21: es el esquema cono-

cido como 2-1-1-, que resulta especialmente útil cuando el tratamiento no incluye la administración de suero.

En la República Popular de China se está usando una vacuna obtenida en cultivos primarios de células renales de hámster con adyuvante o una concentrada y liofilizada. La vacuna con adyuvante ha sido usada en tratamientos posexposición, confirmando su eficacia protectora e inocuidad (Lin, 1990). En algunos países todavía están en uso las vacunas elaboradas en cerebro de animales adultos.

La administración combinada de suero y vacuna es el método más eficaz de profilaxis antirrábica y puede utilizarse en todos los casos, con especial indicación cuando se trata de exposiciones graves. Los sueros pueden ser heterólogos, obtenidos por hiperinmunización de équidos, o inmunoglobulina antirrábica homóloga de origen humano. El suero se administra una sola vez por vía intramuscular, a razón de 40 UI de suero heterólogo por kilogramo de peso corporal ó 20 UI de suero homólogo por kilogramo de peso. Al mismo tiempo, pero en otro lugar, se aplica la primera dosis de vacuna y se continúa el tratamiento hasta completar el esquema de vacunación. La dosis de refuerzo se administra a los 10, 20 y 90 días subsiguientes a la terminación de la serie inicial. El suero para neutralizar el virus inoculado por la mordedura se debe administrar lo antes posible, cualquiera sea el lapso de tiempo transcurrido desde la exposición.

Para la profilaxis humana está indicado solamente el uso de vacunas inactivadas. El Comité de Expertos de la OMS en Rabia recomienda que se suspenda el empleo de vacunas que contienen virus vivo residual, tales como las de tipo Fermi cultivadas en tejido nervioso con el virus inactivado con fenol a 22 °C.

Al prescribir un tratamiento profiláctico en el hombre, se debe tener en cuenta que tanto el suero como la vacuna pueden causar complicaciones. Debido a que el suero heterólogo puede provocar reacciones del tipo anafiláctico, antes de administrarlo se debe practicar una prueba intradérmica u oftálmica de sensibilidad, aun si se usan sueros altamente purificados. Se estima que entre 15 y 25% de las personas tratadas con suero equino sufren reacciones anafilácticas con las características de la denominada enfermedad del suero; estos accidentes son ahora menos frecuentes con los sueros altamente purificados. Las complicaciones con suero homólogo son raras, pero su producción resulta costosa y su disponibilidad escasa.

Con respecto a las vacunas, se puede afirmar que ninguna es totalmente inocua. La incidencia de complicaciones neuromusculares con vacunas de tejido nervioso varía de unos países a otros entre 1,2 y 34 por 10.000 vacunados. El número de accidentes posvacunales en América Latina se redujo en forma notable al difundirse el uso de la vacuna CRL pero, aun así, en el período 1970-1980 ocurrieron 141 casos de complicaciones neurológicas, con un promedio anual de 13 accidentes, sobre más de 3 millones de tratamientos posexposición en los 11 años (Acha, 1981). Con las nuevas normas de producción, ese número debe haberse reducido notablemente aunque no hay datos estadísticos al respecto. Si bien se considera que la vacuna HDCV es la más inocua y segura, se ha registrado un caso del síndrome de Guillain-Barré en Noruega (Boe y Nyland, 1980) y un caso de enfermedad neuromuscular transitoria en los Estados Unidos (Bernard *et al.*, 1982). Ambos casos estuvieron asociados en forma temporaria con el tratamiento posexposición.

Por las razones expuestas, se recomienda evitar todo abuso en la aplicación de tratamientos innecesarios. No debe demorarse el tratamiento de una persona mordida en las áreas enzoóticas o epizooticas, pero es necesario capturar al perro o gato cau-

sante de la mordedura y ponerlo en observación por un término de 10 días, suspendiéndose la administración de dosis subsiguientes al comprobarse que el animal estaba sano. En el caso de una mordedura causada por un animal silvestre, se recomienda el sacrificio inmediato de este y la realización de un examen mediante la prueba de inmunofluorescencia. Con el avance tecnológico en la ingeniería genética, se advierte la posibilidad de obtener una vacuna que solo contenga las subunidades del virión rábico inductoras de la inmunidad. Se ha logrado la biosíntesis de la glucoproteína del virus por medio de la transferencia de genes del virus rábico a *Escherichia coli* (Yelverton *et al.*, 1983). Si se lograra desarrollar una vacuna sobre la base de esta fracción, probablemente estaría desprovista de efectos secundarios y resultaría de costo tan bajo como para permitir su uso en el hombre y en los animales. En el presente, la biotecnología permite cultivar líneas celulares continuas en fermentador sobre microportador, hecho que redundará en grandes cosechas de virus a costos reducidos.

Bibliografía

Acha, P.N. Epidemiología de la rabia bovina paralítica y de la rabia del murciélago. En: Organización Panamericana de la Salud (OPS), Centro Panamericano de Zoonosis. *Primer Seminario Internacional sobre Rabia en las Américas, 24-29 septiembre 1967*. Washington, DC: OPS; 1968. (Publicación Científica 169).

Acha, P.N. A review of rabies prevention and control in the Americas, 1970-1980. Overall status of rabies. *Bull Off Int Epiz* 93:9-52, 1981.

Acha, P.N., P.V. Arambulo III. Rabies in the tropics: history and current status. En: Kuwert, E., C. Merieux, H. Koprowski, K. Bögel, eds. *Rabies in the tropics*. Berlin: Springer-Verlag; 1985.

Aguilar-Setien, A., Y.C. Leon, E.C. Tesoro, R. Kretschmer, B. Brochier, P.P. Pastoret. Vaccination of vampire bats using recombinant vaccinia-rabies virus. *J Wildl Dis* 38(3):539-544, 2002.

Andrewes, C.H., J.R. Walton. Viral and bacterial zoonoses. En: Brander, G.C., P.R. Ellis, *The control of disease*. London: Baillière Tindall; 1977. (Animal and Human Health Series).

Atanasiu, P. Etude sur les voies d'élimination du virus rabique. En: *International Symposium on Rabies (II), Lyon, 1972*. Basel: Karger; 1974.

Baer, G.M. Rabies: mode of infection and pathogenesis. En: *International Symposium on Rabies (II), Lyon, 1972*. Basel: Karger; 1974.

Baer, G.M., ed. *The natural history of rabies*. 2nd ed. Boca Raton: CRC Press; 1991.

Baer, G.M. Pathogenesis and pathology. Overview. En: Baer, G.M., ed. *The natural history of rabies*. 2nd ed. Boca Raton: CRC Press; 1991.

Baer, G.M., M.K. Abelseth, J.G. Debbie. Oral vaccination of foxes against rabies. *Am J Epidemiol* 93:487-490, 1971.

Barrat, J., H. Bourhy, J.H. Cox. Diagnosis of rabies and typing strains of rabies virus. *Rev Sci Tech Off Int Epiz* 8:909-910, 1989.

Bell, J.F., G.J. Moore, G.H. Raymond. Protracted survival of rabies-infected insectivorous bat after infective bite. *Am J Trop Med Hyg* 18:61-66, 1969.

Beran, G.W. Rabies and infections by rabies-related viruses. En: Beran, G.W. (Section Ed.). *CRC Handbook series in zoonoses*. Section B, Vol. 2. Boca Raton: CRC Press; 1981.

Beran, G.W. Urban rabies. En: Baer, G.M., ed. *The natural history of rabies*. 2nd ed. Boca Raton: CRC Press; 1991.

Bernard, K.W., P.W. Smith, F.J. Kader, M.J. Merand. Neuropathologic illness and human diploid cell rabies vaccine. *JAMA* 248:3136-3138, 1982.

Bernard, K.W., D.B. Fishbein, K.D. Miller *et al.* Pre-exposure rabies immunization with human diploid cell vaccine: decreased antibody responses in persons immunized in developing countries. *Am J Trop Med Hyg* 34:633-647, 1985.

Bernard, K.W., D.B. Fishbein. Virus de la rabia. En: Mandell, G.L., R.G. Douglas, Jr., J.E. Bennett, eds. *Enfermedades infecciosas. Principios y práctica*. 3a ed., Vol 2. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1991.

Bigler, W.J., G.L. Hoff, J.S. Smith, R.G. McLean, H.A. Trevino, J. Ingwersen. Persistence of rabies antibody in free-ranging raccoons. *J Infect Dis* 148:610, 1983.

Boe, E., H. Nyland. Guillain-Barré syndrome after vaccination with human diploid cell rabies vaccine. *Scand J Infect Dis* 12:231-232, 1980.

Bogel, K., H. Moegle, F. Steck, W. Krocza, L. Andral. Assessment of fox control in areas of wildlife rabies. *Bull World Health Organ* 59:269-279, 1981.

Bourhy, H., B. Kissi, M. Lafon, D. Sacramento, N. Tordo. Antigenic and molecular characterization of bat rabies in Europe. *J Clin Microbiol* 30:2419-2426, 1992.

Budzko, D.B., L.J. Charamella, D. Jelinek, G.R. Anderson. Rapid test for detection of rabies antibodies in human serum. *J Clin Microbiol* 17:481-484, 1983.

Burns, R.J., R.W. Bullard. Residuos de difacinona en cadáveres de murciélagos vampiros: un estudio de laboratorio. *Bol Oficina Sanit Panam* 88:396-401, 1980.

Carey, A.B., R.H. Giles, R.G. McLean. The landscape epidemiology of rabies in Virginia. *Am J Trop Med Hyg* 27:573-580, 1978.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Changes in rabies control. *CDC Vet Publ Health Notes*, February 1975.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Epidemiologic notes and reports systemic allergic reactions following immunization with human diploid cell rabies vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 33(14):185-187, 1984.

Chomel, B.B. The modern epidemiological aspects of rabies in the world. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 16:11-20, 1993.

Constantine, D.G. Bat rabies: current knowledge and future research. En: Nagano, Y., F.M. Davenport, eds. *Rabies, proceedings of the Working Conference on Rabies, Tokyo, 1970*. Baltimore: University Park Press; 1971.

Crick, J. Rabies. En: Gibbs, E.P.J., ed. *Virus diseases of food animals: a world geography of epidemiology and control*. Vol. 2. London, New York: Academic Press; 1981.

Dean, D.J., M.K. Abelseth. Prueba de los anticuerpos fluorescentes. En: Kaplan, M.M., H. Koprowski, eds. *La rabia. Técnicas de laboratorio*. 3a ed. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 1976. (Serie de Monografías 23).

Debbie, J.G. Rabies. *Progr Med Virol* 18:241-256, 1974.

Delpietro, H., A.M. de Díaz, E. Fuenzalida, J.F. Bell. Determinación de la tasa de ataque de rabia en murciélagos. *Bol Oficina Sanit Panam* 73:222-230, 1972.

de Díaz, A.M. Rabies neutralizing antibodies determination by the modified counterimmunoelectrophoresis test and the rapid fluorescent focus inhibition test. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg [A]* 256:1-6, 1983.

de Díaz, A.M., E. Fuenzalida, J.F. Bell. Non-fatal rabies in dogs and cats. *Ann Microbiol (Paris)* 126:503-509, 1975.

de Díaz, A.M., G. González Resigno, A. Fernández Munilla, O.P. Larghi, N. Marchevsky, J.C. Arossi. Vacuna antirrábica de cerebro de ratón lactante. Esquemas reducidos de inmunización posexposición. *Rev Argent Microbiol* 11:42-44, 1979.

de Díaz, A.M., V.M. Varela-Díaz. Persistence and variation of Mangosta street rabies virus antigens during adaptation into mice. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg [B]* 171:73-78, 1980.

de Díaz, A.M., S. Papo, A. Rodríguez, J.S. Smith. Antigenic analysis of rabies-virus isolates from Latin America and the Caribbean. *Zentralbl Veterinarmed [B]* 41:153-160, 1994.

Diesch, S.L., S.L. Hendricks, R.W. Currier. The role of cats in human rabies exposures. *J Am Vet Med Assoc* 181:1510-1512, 1982.

Dreesen, D.W., J.W. Sumner, J. Brown, D.T. Kemp. Intradermal use of human diploid cell vaccine for preexposure rabies immunizations. *J Am Vet Med Assoc* 181:1519-1523, 1982.

Durán, J.C., M. Favi. Rabia en zorro gris (*Pseudalopex griseus*) patagónico. Magallanes, Chile. *Avances Cienc Vet* 4:146-152, 1989.

Escobar Cifuentes, E. Program for the elimination of urban rabies in Latin America. *Rev Infect Dis* 10(Suppl 4):S689-S692, 1988.

Everard, C.O., D. Murray, P.K. Gilbert. Rabies in Grenada. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 66:878-888, 1972.

Everard, C.O., G.M. Baer, M.E. Alls, S.A. Moore. Rabies serum neutralizing antibody in mongooses from Grenada. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 75:654-666, 1981.

Fekadu, M. Asymptomatic non-fatal canine rabies. *Lancet* 1:569, 1975.

Fekadu, M., J.H. Shaddock, G.M. Baer. Intermittent excretion of rabies virus in the saliva of a dog two and six months after it had recovered from experimental rabies. *Am J Trop Med Hyg* 30:1113-1115, 1981.

Fekadu, M., J.H. Shaddock, G.M. Baer. Excretion of rabies virus in the saliva of dogs. *J Infect Dis* 145:715-719, 1982.

Fekadu, M., J.H. Shaddock, F.W. Chandler, G.M. Baer. Rabies virus in the tonsils of a carrier dog. *Arch Virol* 78:37-47, 1983.

Fekadu, M. Latency and aborted rabies. En: Baer, G.M., ed. *The natural history of rabies*. 2nd ed. Boca Raton: CRC Press; 1991.

Fekadu, M., J.H. Shaddock. Peripheral distribution of virus in dogs inoculated with two rabies virus strains. *Am J Vet Res* 45:724-729, 1984.

Fernandez, M.V., P.V. Arambulo, III. Rabies as an international problem. En: Koprowski, H., S.A. Plotkin, eds. *World's debt to Pasteur: proceedings of a centennial symposium commemorating the first rabies vaccination, held at the Children's Hospital of Philadelphia, January 17-18, 1985*. Vol 3. New York: A.R. Liss; 1985.

Fishbein, D.B., A.J. Belotto, R.E. Pacer *et al.* Rabies in rodents and lagomorphs in the United States, 1971-1984: increased cases in the woodchuck (*Marmota monax*) in mid-Atlantic states. *J Wildl Dis* 22:151-155, 1986.

Fishbein, D.B., L.E. Robinson. Rabies. *New Engl J Med* 329:1632-1638, 1993.

Flores Crespo, R., S. Said Fernandez, D. de Anda López, F. Ibarra Velarde, R.M. Anaya. Nueva técnica para el combate de los vampiros: warfarina por vía intramuscular al ganado bovino. *Bol Oficina Sanit Panam* 87:283-299, 1979.

Foggin, C.M. Mokola virus infection in cats and a dog in Zimbabwe. *Vet Rec* 113:115, 1983.

Fuenzalida, E. Human pre-exposure rabies immunization with suckling mouse brain vaccine. *Bull World Health Organ* 46:561-563, 1972.

Guarnera, E.A., E. Álvarez Peralta, J.J. Velázquez, J.S. Sempértégui, eds. *Guía para el tratamiento de la rabia en el hombre*. Buenos Aires: Instituto Panamericano de Protección de Alimentos y Zoonosis; 1994. (Publicación Técnica 2).

Hanlon, C.A., M. Niezgodá, P. Morrill, C.E. Rupprecht. Oral efficacy of an attenuated rabies virus vaccine in skunks and raccoons. *J Wildl Dis* 38(2):420-427, 2002a.

Hanlon, C.A., M. Niezgodá, C.E. Rupprecht. Postexposure prophylaxis for prevention of rabies in dogs. *Am J Vet Res* 63(8):1096-1100, 2002b.

Held, J.R., E. Fuenzalida, H. López Adaros, J.C. Arrossi, N.O. Poles, A. Scivetti. Inmunización humana con vacuna antirrábica de cerebro de ratón lactante. *Bol Oficina Sanit Panam* 72:565-575, 1972.

Helmick, C.G. The epidemiology of human rabies postexposure prophylaxis, 1980-1981. *JAMA* 250:1990-1996, 1983.

Hubbard, H.B. Rabies immunity in vaccinated cattle. *Proc Annu Meet U S Anim Health Assoc* 73:307-322, 1969.

Johnson, R.T. The pathogenesis of experimental rabies. En: Nagano, Y., F.M. Davenport, eds. *Rabies, proceedings of the Working Conference on Rabies, Tokyo, 1970*. Baltimore: University Park Press; 1971.

Koprowski, H. Prueba de inoculación al ratón. En: Kaplan, M.M, H. Koprowski, eds. *La Rabia. Técnicas de laboratorio*. 3a ed. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 1976. (Serie de Monografías 23).

Koprowski, H. Rabies. En: Beeson, P.B., W. McDermott, J.B. Wyngaarden, eds. *Cecil text-book of medicine*. 15th ed. Philadelphia: Saunders; 1979.

Krebs, J.W., T.W. Strine, J.E. Childs. Rabies surveillance in the United States during 1992. *J Am Vet Med Assoc* 203:1718-1731, 1993.

Larghi, O.P. Familia Rhabdoviridae. En: Carballal, G., J.R. Oubiña, eds. *Virología médica*. Buenos Aires: El Ateneo; 1991.

Larghi, O.P., E. Jimenez. Methods for accelerating the fluorescent antibody test for rabies diagnosis. *Appl Microbiol* 21:611-613, 1971.

Larghi, O.P., E. Gonzalez, J.R. Held. Evaluation of the corneal test as a laboratory method for rabies diagnosis. *Appl Microbiol* 25:187-189, 1973.

Larghi, O.P., V.L. Savy, A.E. Nebel, A. Rodríguez. Vacuna antirrábica inactivada con etilamina. Duración de inmunidad en perros. *Rev Argent Microbiol* 11:102-107, 1979.

Lecocq, J.P., M.P. Kieny, Y. Lemoine *et al.* New rabies vaccines: recombinant DNA approaches. En: Koprowski, H., S.A. Plotkin, eds. *World's debt to Pasteur: proceedings of a centennial symposium commemorating the first rabies vaccination, held at the Children's Hospital of Philadelphia, January 17-18, 1985*. Vol 3. New York: A.R. Liss; 1985.

Lewis, V.J., W.L. Thacker. Limitations of deteriorated tissue for rabies diagnosis. *Health Lab Sci* 11:8-12, 1974.

Lin F.T. The protective effect of the large-scale use of PHKC rabies vaccine in humans in China. *Bull World Health Organ* 68:449-454, 1990.

Lopez, A., P. Miranda, E. Tejada, D.B. Fishbein. Outbreak of human rabies in the Peruvian jungle. *Lancet* 339:408-411, 1992.

Lord, R.D., E. Fuenzalida, H. Delpietro, O.P. Larghi, A.M. de Diaz, L. Lazaro. Observations on the epizootiology of vampire bat rabies. *Bull Pan Am Health Organ* 9:189-195, 1975.

Málaga Alba, A. Rabia bovina transmitida por vampiros. En: Colombia, Ministerio de Salud Pública. *Memorias del Primer Seminario Internacional y Tercer Seminario Nacional de Rabia*. Cali: Ministerio de Salud Pública; 1974.

Mayr, A., H. Kraft, O. Jaeger, H. Haacke. Orale Immunisierung von Fuchsen gegen Tollwut. *Zentralbl Veterinarmed [B]* 19:615-625, 1972.

Mertz, G.J., K.E. Nelson, V. Vithayasai *et al.* Antibody responses to human diploid cell vaccine for rabies with and without human rabies immunoglobulin. *J Infect Dis* 145:720-727, 1982.

Meslin, F.X. Experience gained in canine rabies control programme planning and implementation. Rabies Control in Asian Countries. Samarkand, 19-21 September 1989.

Meyer, H.M., Jr. Rabies vaccine. *J Infect Dis* 142:287-289, 1980.

Nagano, Y., F.M. Davenport, eds. *Rabies, proceedings of the Working Conference on Rabies, Tokyo, 1970*. Baltimore: University Park Press; 1971.

Nehaul, B.B. Rabies transmitted by bats in British Guiana. *Am J Trop Med Hyg* 4:550-553, 1955.

Nicholson, K.G., H. Prestage. Enzyme-linked immunosorbent assay: a rapid reproducible test for the measurement of rabies antibody. *J Med Virol* 9:43-49, 1982.

Oelofsen, M.J., M.S. Smith. Rabies and bats in a rabies-endemic area of southern Africa: application of two commercial test kits for antigen and antibody detection. *Onderstepoort J Vet Res* 60:257-260, 1993.

Organización Mundial de la Salud (OMS). *Comité de Expertos de la OMS sobre Rabia. Séptimo informe*. Ginebra: OMS; 1984. (Serie de Informes Técnicos 709).

Organización Mundial de la Salud (OMS). *Comité de Expertos de la OMS sobre Rabia. Octavo informe*. Ginebra: OMS; 1992. (Serie de Informes Técnicos 824).

Organización Panamericana de la Salud (OPS). *Informe de la vigilancia epidemiológica de la rabia en las Américas, 1991-1992, VIII Reunión Interamericana de Salud Animal a Nivel Ministerial (RIMSA), 1993*. Washington, DC: OPS; 1993. (RIMSA 8/18).

Organización Panamericana de la Salud (OPS), Centro Panamericano de Zoonosis (CEPANZO). *Encuesta sobre laboratorios productores de vacunas antirrábicas en América Latina y el Caribe. Año 1980*. Buenos Aires: CEPANZO; 1980.

Plotkin, S.A. Rabies vaccine prepared in human cell cultures: progress and perspectives. *Rev Infect Dis* 2:433-448, 1980.

Rausch, R. Observations on some natural-focal zoonoses in Alaska. *Arch Environ Health* 25:246-252, 1972.

Rupprecht, C.E., B. Dietzschold, W.H. Wunner, H. Koprowski. Antigenic relationships of Lyssaviruses. En: Baer, G.M., ed. *The natural history of rabies*. 2nd ed. Boca Raton: CRC Press; 1991.

Schneider, L.G., U. Schoop. Rabies-like viruses. En: *International Symposium on Rabies (II), Lyon, 1972*. Basel: Karger; 1974.

Schoop, U. *Praomys (Mastomys) natalensis*: An African mouse capable of sustaining persistent asymptomatic rabies infection. *Ann Microbiol (Paris)* 128:289-296, 1977.

Shope, R.E. Rabies. En: Evans, A.S., ed. *Viral infections of humans: epidemiology and control*. New York: Plenum; 1976.

Sikes, R.K. Rabies. En: Davis, J.W., L.H. Karstad, D.O. Trainer, eds. *Infectious diseases of wild mammals*. Ames: Iowa State University Press; 1970.

Sikes, R.K. Rabies. En: Hubbert, W.T., W.F. McCulloch, P.R. Schnurrenberger, eds. *Diseases transmitted from animals to man*. 6th ed. Springfield: Thomas; 1975.

Systemic allergic reactions following immunization with human diploid cell rabies vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 13;33:185-187, 1984.

Smith, J.S. Rabies virus epitopic variation: use in ecologic studies. *Adv Virus Res* 36:215-253, 1989.

Steck, F. Epizootiology of rabies. En: *International Symposium on Rabies (II), Lyon, 1972*. Basel: Karger; 1974.

Sureau, P. Acquisitions nouvelles sur le diagnostic, l'épidémiologie et la prophylaxie de la rage. *Arch Inst Pasteur Madagascar* 54:41-55, 1988.

Sureau, P., P. Rollin, T.J. Wiktor. Epidemiologic analysis of antigenic variations of street rabies virus: detection by monoclonal antibodies. *Am J Epidemiol* 117:605-609, 1983.

Szyfres, L., J.C. Arrossi, N. Marchevsky. Rabia urbana: el problema de las lesiones por mordeduras de perro. *Bol Oficina Sanit Panam* 92:310-327, 1982.

Tierkel, E.S. Investigación microscópica rápida de corpúsculos de Negri y preparación de muestras para las pruebas biológicas. En: Kaplan, M.M., H. Koprowski, eds. *La rabia. Técnicas de laboratorio*. 3a ed. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 1976. (Serie de Monografías 23).

Timoney, J.F., J.H. Gillespie, F.W. Scott, J.E. Barlough. *Hagan and Bruner's microbiology and infectious diseases of domestic animals: with reference to etiology, epizootiology, pathogenesis, immunity, diagnosis, and antimicrobial susceptibility*. 8th ed. Ithaca: Comstock; 1988.

Thompson, R.D., C.G. Mitchell, R.J. Burns. Vampire bat control by systemic treatment of livestock with an anticoagulant. *Science* 177:806-808, 1972.

Turner, G.S., K.G. Nicholson, D.A. Tyrrell, F.Y. Aoki. Evaluation of a human diploid cell strain rabies vaccine: final report of a three year study of pre-exposure immunization. *J Hyg (Lond)* 89:101-110, 1982.

Visser, G. Veterinaire Hoofdinspectie van de Volksgezondheid. Rabies bij vleermuizen. [The Veterinary Chief Inspection of Public Health. Rabies in bats]. *Tijdschrift Voor Diergeneeskunde* 115:752-753, 1990.

Whetstone, C.A., T.O. Bunn, R.W. Emmons, T.J. Wiktor. Use of monoclonal antibodies to confirm vaccine-induced rabies in ten dogs, two cats and one fox. *J Am Vet Med Assoc* 185:285-288, 1984.

Wiktor, T.J., S.A. Plotkin, H. Koprowski. Development and clinical trials of the new human rabies vaccine of tissue culture (human diploid cell) origin. *Dev Biol Stand* 40:3-9, 1978.

Wiktor, T.J., A. Flamand, H. Koprowaki. Use of monoclonal antibodies in diagnosis of rabies virus infection and differentiation of rabies and rabies related viruses. *J Virol Meth* 1:33-46, 1980.

Winkler, W.G. Rodent rabies. En: Baer, G.M., ed. *The natural history of rabies*. 2nd ed. Boca Raton: CRC Press; 1991.

Winkler, W.G., E.F. Baker, C.C. Hopkins. An outbreak of nonbite transmitted rabies in a laboratory animal colony. *Am J Epidemiol* 95:267-277, 1972.

Winkler, W.G., J.H. Shaddock, L.W. Williams. Oral rabies vaccine: evaluation of its infectivity in three species of rodents. *Am J Epidemiol* 104:294-298, 1976.

World Health Organization (WHO). *Rabies in the tropics : proceedings of an international conference on rabies control in the tropics, Tunis, 1983*. Berlin: Springer-Verlag; 1985.

World Health Organization (WHO). Oral immunization of foxes. *Wkly Epidemiol Rec* 69:40-42, 1994.

Wunner, W.H. Molecular basis of antigenic differences among rabies viruses. *Rev Sci Tech Off Int Epiz* 8:933, 1989.

Yelverton, E., S. Norton, J.F. Obijeski, D.V. Goeddel. Rabies virus glycoprotein analogs: biosynthesis in *Escherichia coli*. *Science* 219:614-620, 1983.

SARAMPIÓN

CIE-10 B05 Sarampión

Sinonimia. Morbilli, sarampión “duro”, sarampión rojo.

Etiología. Virus de genoma ARN del género *Morbillivirus*, familia Paramyxoviridae. Al mismo género pertenecen los virus antigénicamente relacionados de moquillo canino (*distemper*, enfermedad de Carré) y de peste bovina (*rinderpest*).

Distribución geográfica. Mundial.

Presentación en el hombre. Antes del uso de las vacunas, la enfermedad era muy común en la infancia y más de 90% de los niños habían sufrido de sarampión al alcanzar los 10 años de edad. La infección era endémica en las ciudades y se registraban epidemias aproximadamente cada dos años. En las áreas donde se han llevado a cabo programas eficaces de vacunación infantil, la enfermedad es más frecuente entre adolescentes y adultos. En los climas templados, el sarampión se presenta con más frecuencia a fines del invierno y comienzos de la primavera (Benenson, 1992).

En 2000, se notificó a la Organización Mundial de la Salud un total de 817.161 casos de sarampión. Sin embargo, la OMS estimó que en todo el mundo hubo entre

30 y 40 millones de casos de sarampión aproximadamente y 777.000 muertes relacionadas con esa enfermedad, puesto que hay un subregistro considerable, el sarampión no es una enfermedad de notificación obligatoria en algunos países y en muchos, la debilidad de los programas de vigilancia sigue siendo un problema. Se estimó que la mayoría (90%) de estas muertes se produjeron en África y el Sudeste asiático. El número de casos de sarampión notificado por los países en África meridional descendió de más de 50.000 por año a 100 en 1999, principalmente debido a la puesta al día de las campañas de vacunación. En la Región del Mediterráneo Oriental de la OMS se notificaron 34.971 casos en 2000; más de 50% de ellos sucedieron en países que estaban en la etapa de eliminación del sarampión, la mayoría de ellos en Irán, Libia y Marruecos, que aún no han realizado la campaña de vacunación recuperatoria inicial. El número de casos notificados en la Región europea descendió de unos 300.000 en 1991 a 36.306 en 2000 (WHO, 2002).

En 2001, en la Región de las Américas se notificaron 537 casos de sarampión, una disminución de 99% con respecto a 1990. El genotipo del virus del sarampión D6, que circuló ampliamente en la Región de las Américas desde 1995, causó brotes en escala nacional en Argentina, Bolivia, Brasil, Haití y la República Dominicana entre 1997 y 2001; en 2001, Haití y la República Dominicana pusieron fin a la transmisión de este genotipo. Un brote de sarampión introducido por un viajero que regresó de Europa tuvo lugar en Venezuela en agosto de 2001 y fue exportado a Colombia en 2002 (CDC, 2002).

Presentación en los animales. Además del hombre, la enfermedad solo se observa en primates no humanos cautivos. Se han descrito epizootias de sarampión en varias especies de primates no humanos, entre ellos monos rhesus (*Macaca mulatta*), monos cinomolgos (*M. fascicularis*), monos colobos (*Colobus guereza*), monos *Presbytis cristatus* y marmosetas (*Saguinus oedipus*, *Callithrix jacchus*). También se han encontrado anticuerpos en chimpancés, orangutanes y gibones (Montrey *et al.*, 1980). La infección se presenta solamente en animales cautivos en los centros de primates, institutos de investigación y zoológicos. En algunos de los institutos la tasa de reaccionantes serológicos al virus del sarampión puede llegar a 100% de los animales (Soave, 1981). En investigaciones serológicas realizadas en monos de vida libre, en su ambiente selvático, se han obtenido resultados negativos. En un estudio de 170 monos *Macaca radiata* y 195 *Presbytis entellus* capturados en la selva de Kamakata, India, no se encontraron anticuerpos contra el virus de sarampión en ninguno de ellos (Bhatt *et al.*, 1966). Asimismo, en babuinos (*Papio* spp.) en su hábitat natural o que han tenido un contacto muy limitado con personas, raramente se encuentran anticuerpos (Kalter *et al.*, 1967). De 87 monos cinomolgos (*Macaca fascicularis*) importados en 1985 desde Filipinas, 65 manifestaban signos compatibles con el sarampión a las tres semanas de su llegada a Gran Bretaña, sin observarse luego más casos. También hubo 5 muertes, 3 de ellas atribuibles a sarampión. Siete días después de su llegada, 36 (41,3%) de los 87 monos ya tenían anticuerpos para el sarampión por la prueba de inhibición de la hemaglutinación. A las tres semanas de haber llegado, los 84 animales examinados que quedaban vivos mostraban títulos altos de anticuerpos para el virus (Welshman, 1989).

La enfermedad en el hombre. El período de incubación, desde la exposición a la aparición de la fiebre, dura entre 8 y 18 días. Los signos prodrómicos consisten en fiebre, conjuntivitis, coriza, tos y manchas de Koplik en la mucosa bucal a la

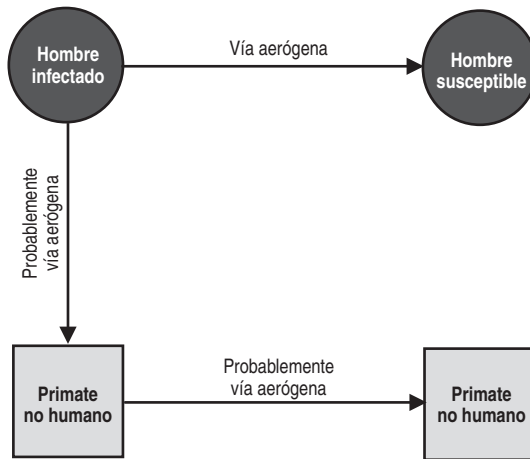
altura del primero y segundo molar superior. Es común la inflamación de la faringe y las vías respiratorias superiores. Entre 3 y 7 días después de iniciada la enfermedad, se presenta una erupción maculopapular de manchas rojo parduscas en la cara, que más tarde se generaliza. La erupción dura entre 4 y 7 días y a veces termina con una descamación furfurácea. Las complicaciones que pueden presentarse son otitis media, neumonía y encefalitis. La panencefalitis esclerosante subaguda es una complicación rara (1 de cada 100.000 afectados) y tardía, que puede aparecer años después de la enfermedad. El sarampión es más grave en los niños desnutridos, en quienes puede causar una letalidad de 5 a 10% (Benenson, 1992).

La enfermedad en primates no humanos. Gran parte de las infecciones transcurren en forma subclínica. Teniendo en cuenta que la mayoría de los brotes de sarampión clínico se han producido en animales recién importados, se supone que el estrés de la captura, confinamiento y transporte constituye un factor importante para que la infección se manifieste clínicamente (Karstad, 1981). La infección en los monos produce morbilidad alta pero letalidad baja. La sintomatología es variable de un brote a otro, y puede presentarse o no erupción cutánea u otro de los signos. En el brote que se presentó entre *Presbytis cristatus*, 24 de los 31 monos mostraron una erupción maculopapular, sobre todo en la superficie ventral del cuerpo, que duró entre 6 y 9 días y terminó en descamación por un lapso de dos semanas. En algunos animales se observó una coriza mucopurulenta y conjuntivitis (Montrey *et al.*, 1980). En el brote entre monos *Colobus guereza*, los signos predominantes fueron rinitis, conjuntivitis, neumonía, tos seca, edema periorbital y facial, sin erupción cutánea (Hime *et al.*, 1975). En algunos de los brotes hubo muertes, pero no pudo establecerse con seguridad que se debieran al virus del sarampión. Los signos clínicos que presentaron 63 de los 87 monos cinomolgos importados de Filipinas a Gran Bretaña, fueron descarga nasal bilateral y, ocasionalmente, tos. La erupción maculopapular cutánea se observaba sobre todo en el tórax ventral y abdomen que se descamaba en el curso de unos 7 días. En ninguno de los animales se encontraron las manchas de Koplik que se habían descrito anteriormente en una inoculación experimental (Welshman, 1989).

Fuente de infección y modo de transmisión (figura 32). El único reservorio conocido es el hombre. La infección se transmite de persona a persona, principalmente por vía aerógena, por contacto directo con secreciones nasales o faríngeas infecciosas y, con menor frecuencia, mediante el contacto con objetos recién contaminados con tales secreciones (Chin, 2000). El período de transmisión se inicia un poco antes de aparecer la sintomatología prodrómica, se prolonga hasta cuatro días después del inicio de la erupción y es mínima a partir del segundo día de esta. La infección es muy contagiosa pero no afecta a las personas que han tenido la enfermedad y tienen inmunidad para toda la vida ni a los que fueron vacunados con éxito.

Si bien no se pudo identificar la fuente en todos los casos, todas las evidencias indican que los primates no humanos adquieren la infección por exposición al hombre. Entre los monos, es probable que la infección se propague del mismo modo que entre los humanos (Yamanouchi *et al.*, 1969). Los monos muchas veces se infectan poco tiempo después de la captura, cuando se los tiene enjaulados en pequeños grupos cerca de asentamientos humanos y en contacto con niños (Welshman, 1989). No se ha observado hasta ahora la retransmisión de la infección de los monos al hombre.

Figura 32. Sarampión. Ciclo de transmisión.



Diagnóstico. El diagnóstico en el hombre se basa sobre todo en la observación clínica y en datos epidemiológicos. El diagnóstico específico se puede efectuar por aislamiento del virus o por serología. El virus puede aislarse en cultivo de tejido de lavado faríngeo, sangre u orina, durante el período prodrómico o en los primeros días de la erupción. El examen serológico para comprobar la seroconversión se hace por las pruebas de fijación del complemento y de inhibición de la hemaglutinación. En los monos se usa sobre todo la última prueba.

Control. Se dispone de potentes vacunas de virus vivo atenuado. Al introducirse la inmunización en 1963 en los Estados Unidos de América, se pudo reducir la incidencia de aproximadamente 500.000 casos anuales a 14.000 en 1980 (Katz, 1982). Aunque esas vacunas han sido muy efectivas para prevenir la enfermedad en los países desarrollados, la inmunización con las mismas no ha tenido el mismo éxito en los niños que viven en regiones tropicales. Eso se debe a que el intervalo que transcurre entre que la vacuna hace efecto, ocurre la pérdida de anticuerpos maternos y se presenta la infección por el virus salvaje, es muy corto y variable con respecto a la edad (Black, 1984).

Para prevenir el contagio de primates no humanos de fuente humana y poder utilizarlos en investigaciones de sarampión, se recomienda un aislamiento estricto de los mismos desde su captura hasta su incorporación a las colonias, manteniéndolos siempre en jaulas individuales y proveyendo al personal de máscaras y ropa protectora (Yamanouchi *et al.*, 1969). Si los monos no se destinan a estudios de sarampión, es posible vacunarlos; sin embargo, se debe tener en cuenta la susceptibilidad de las diferentes especies a los virus atenuados. Una vacuna de la cepa de virus de Edmonston muy atenuada se ha usado sin inconvenientes en monos rhesus, pero en cambio produce sarampión clínico y muerte en marmosetas y monos lechuza. Para las especies muy susceptibles, se sugiere el uso de una vacuna inactivada, seguida de otra vacuna de virus vivo modificado al mes de aplicada la primera (Karstad,

1981). El momento más indicado para vacunar es inmediatamente después de la captura, ya que la enfermedad se observa muchas veces a los pocos días de la llegada al país del destino. La vacunación de los monos reduce significativamente la incidencia de la enfermedad (Welshman, 1989).

Bibliografía

Benenson, A.S., ed. *El control de las enfermedades transmisibles en el hombre. Decimoquinta edición, 1992. Informe Oficial de la Asociación Estadounidense de Salud Pública*. Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud; 1992. (Publicación Científica 538).

Bhatt, P.N., C.D. Brandt, R.A. Weiss, J.P. Fox, M.F. Shaffer. Viral infections of monkeys in their natural habitat in southern India. II. Serological evidence of viral infection. *Am J Trop Med Hyg* 15:561-566, 1966.

Black, F.L. Measles. En: Warren, K.S., A.A.F. Mahmoud, eds. *Tropical and geographical medicine*. New York: McGraw-Hill; 1984.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Outbreak of measles—Venezuela and Colombia, 2001-2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 51(34):757-760, 2002.

Chin, J., ed. *El control de las enfermedades transmisibles*. Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud; 2001. (Publicación Científica 581).

Hime, J.M., I.F. Keymer, C.J. Baxter. Measles in recently imported colobus monkeys (*Colobus guereza*). *Vet Rec* 97:392-394, 1975.

Kalter, S.S., J.Ratner, G.V. Kalter, A.R. Rodríguez, C.S. Kim. A survey of primate sera for antibodies to viruses of human and simian origin. *Am J Epidemiol* 86:552-568, 1967.

Karstad, L. Miscellaneous viral infections. En: Davis, J.W., L.H. Karstad, D.O. Trainer, eds. *Infectious diseases of wild mammals*. 2nd ed. Ames: Iowa State University Press; 1981.

Katz, S.L. Measles. En: Wyngaarden, J.B. L.H. Smith, Jr., eds. *Cecil textbook of medicine*. Vol. 2. 16th ed. Philadelphia: Saunders; 1982.

Montrey, R.D., D.L. Huxsoll, P.K. Hildebrandt, B.W. Booth, S. Arimbalam. An epizootic of measles in captive silvered leaf-monkeys (*Presbytis cristatus*) in Malaysia. *Lab Anim Sci* 30:694-697, 1980.

Soave, O. Viral infections common to human and non-human primates. *J Am Vet Med Assoc* 179:1385-1388, 1981.

Welshman, M.D. Measles in the cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*). *Vet Rec* 124:184-186, 1989.

World Health Organization (WHO). Global measles mortality reduction and regional elimination, 2000-2001. Part I. *Wkly Epidemiol Rec* 77(7):49-56, 2002.

Yamanouchi, K., A. Fakuda, F. Kobune, M. Hikita, A. Shishido. Serologic survey with the sera of monkeys in regard to their natural infection with measles virus. *Jpn J Med Sci Biol* 22:117-121, 1969.

SEUDOVIROELA BOVINA

CIE-10 B08.0 Otras infecciones debidas a ortopoxvirus

Sinonimia. “Nódulos de los ordeñadores”, paravacuna, pseudovacuna, paravaccinia.

Etiología. El virus de pseudoviruela bovina de genoma ADN, pertenece al género *Parapoxvirus*, familia Poxviridae. El *Parapoxvirus* es ovoide y sus dimensiones son de 260 nm x 160 nm aproximadamente. Al mismo género pertenecen los virus de ectima contagioso (virus orf) y de la estomatitis papular bovina (virus BPS), los dos tratados anteriormente, y también el parapoxvirus de las focas (véase el Addendum a este capítulo). Antigénicamente son diferentes del virus de la viruela o de vaccinia (que pertenecen al género *Orthopoxvirus*). Los *Parapoxvirus* enumerados están relacionados estrechamente entre sí. Algunos investigadores sostienen que los virus de la pseudoviruela y de la estomatitis papular bovina son quizás idénticos (Nagington *et al.*, 1967). Sin embargo, por microscopía electrónica se pudo demostrar que los dos virus tenían una estructura externa diferente. Los sueros de bovinos convalescientes de estomatitis papular o de pseudoviruela contienen anticuerpos complemento-dependientes que son citolíticos para células infectadas solamente con el virus homólogo (Rosenbusch y Reed, 1983).

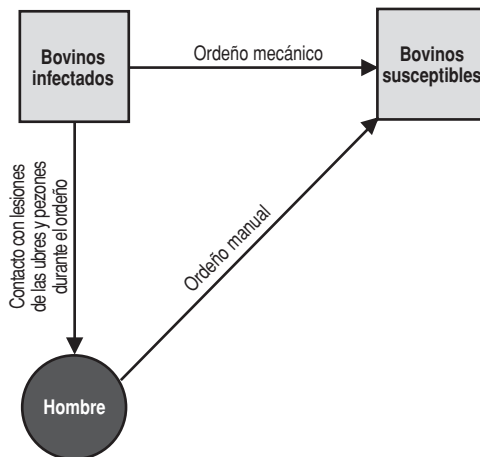
Distribución geográfica y presentación. La enfermedad se registra de modo esporádico en los bovinos y en el hombre desde los tiempos de Jenner. La distribución es mundial, tal como lo atestigua la comprobación de la enfermedad en varios países de todo el mundo (Tripathy *et al.*, 1981; Hernández-Pérez y Serpas de López, 1981). En muchos países es una enfermedad enzoótica en los bovinos, especialmente los lecheros. Aún no se conoce bien la frecuencia de la enfermedad en los animales y en el hombre. En un estudio realizado en un matadero de Gran Bretaña, de 358 vacas lecheras se encontró que 46 (13%) estaban afectadas clínicamente. En encuestas serológicas realizadas en los Estados Unidos de América se ha comprobado que la infección está muy difundida y es probable que muchas veces no se manifieste en forma clínica. En los países donde se hace el ordeño a mano, la enfermedad humana es relativamente frecuente pero poco diagnosticada. En El Salvador, América Central, se han diagnosticado 46 casos en una sola finca lechera (Hernández-Pérez y Serpas de López, 1981; Tripathy *et al.*, 1981); en Finlandia, se diagnosticaron 44 casos en la región de Tampere (Kuokkanen *et al.*, 1976).

La enfermedad en el hombre. Se conoce con el nombre de “nódulos de los ordeñadores”. El período de incubación dura entre 5 y 7 días. Es una enfermedad benigna, sin reacción sistémica, que se inicia con una pápula eritematosa y pruriginosa, casi siempre localizada en los dedos o en la mano, aunque a veces se la puede encontrar en otras partes del cuerpo. El desarrollo de la lesión puede abarcar entre 4 y 6 semanas: adquiere la forma de un nódulo de consistencia firme, color gris a azul rojizo o castaño y 0,5 cm a 2 cm de diámetro. La lesión se cura sin dejar cicatriz. En un brote con 44 casos que se presentó en Finlandia, en 10 de ellos se observaron erupciones secundarias con exantema o lesiones similares al eritema multiforme (Kuokkanen *et al.*, 1976). Esta complicación ha sido observada también en la República Federal de Alemania (Schwartz *et al.*, 1967).

La enfermedad en los bovinos. La enfermedad se presenta en vacas en el período de amamantamiento. Las lesiones se localizan sobre todo en las ubres y los pezones y se inician con una pequeña área focal de eritema, que evoluciona hacia una pápula con una pequeña vesícula central. También hay umbilicación de la lesión y una fase pustular, aunque las pústulas a veces pasan desapercibidas. Estas pústulas se abren en un lapso de 2 a 3 días y se cubren de costras de color rojo oscuro. La parte central de la costra se descama dejando una capa en forma de anillo o herradura, que se considera patognomónica (Fenner *et al.*, 1993). Las costras se desprenden en unas dos semanas. Las lesiones individuales se curan en 7 a 10 días, pero en algunos animales pueden persistir durante meses. Una de las características de la pseudoviruela bovina es la recurrencia periódica de las lesiones. En las terneras lactantes se pueden encontrar lesiones bucales (Nagington *et al.*, 1967). El ordeño se hace difícil debido a la sensibilidad de los pezones.

Fuente de infección y modo de transmisión (figura 33). El huésped natural del virus es la vaca lechera. La infección se propaga entre bovinos por las manos de los ordeñadores o las copas de la ordeñadora mecánica. El virus se ha podido aislar de las lesiones hasta seis meses después de su aparición, y este hecho podría explicar la persistencia del agente en un rebaño (Tripathy *et al.*, 1981). El hombre contrae la infección durante el ordeño, por contacto con las lesiones de las ubres y pezones de las vacas o con las de la boca de las terneras. Las abrasiones de la piel facilitan la infección. También es posible que el hombre con la piel lesionada pueda adquirir la infección indirectamente por contacto con objetos contaminados. Tal sería el caso de cuatro pacientes que recibieron quemaduras de primero y segundo grado y que entre 2 y 3 semanas después del accidente presentaron lesiones nodulares múltiples confinadas a las áreas quemadas. Los pacientes no tuvieron contacto con animales, pero sí con objetos contaminados. El agente de pseudoviruela bovina fue aislado en cultivo celular (Schuler *et al.*, 1982).

Figura 33. Seudoviruela bovina. Modo de transmisión.



Diagnóstico. La enfermedad se confunde clínicamente con la viruela bovina, la infección por el virus de la vacuna (vaccinia) y la mamilitis por el herpesvirus bovino, tipo 2. El virus de la seudoviruela bovina puede aislarse de las lesiones en cultivo primario de células de riñón bovino, en el que causa un efecto citopático. En cambio, el agente no se replica en la membrana corioalantoidea del embrión de pollo o en la piel de conejo, que constituyen buenos substratos para la multiplicación de los virus de la vaccinia y de la viruela. La microscopía electrónica es muy útil en el diagnóstico de la seudoviruela bovina porque el virus tiene una morfología oval típica de los parapoxvirus. Los terneros vacunados con vacuna antivariólica no son resistentes al virus de la seudoviruela bovina.

Control. No se dispone de vacunas. La inmunidad natural es de poca duración. La prevención consiste sobre todo en medidas de higiene durante el ordeño.

Bibliografía

- Andrewes, C.H., H.G. Pereira. *Viruses of vertebrates*. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1972.
- Andrewes, C.H., J.R. Walton. Viral and bacterial zoonoses. En: Brander, G.C., P.R. Ellis. *The control of disease*. London: Baillière Tindall; 1977. (Animal and Human Health Series).
- Chevillat, N.F., D.L. Shey. Pseudopox in dairy cattle. *J Am Vet Med Assoc* 150:855-861, 1967.
- Dekking, F. Milker's nodules. En: van der Hoeden, J., ed. *Zoonoses*. Amsterdam: Elsevier; 1964.
- Fenner, F.J., E. Poul, J. Gibbs *et al.* *Veterinary virology*. 2nd ed. San Diego: Academic Press; 1993.
- Hernández-Pérez, E., M.E. Serpas de López. Nódulo de los ordeñadores. *Dermatología* (Mexico) 25:142-149, 1981.
- Kuokkanen, K., J. Launis, A. Morttinen. Erythema nodosum and erythema multiforme associated with milker's nodules. *Acta Derm Venereol* 56:69-72, 1976.
- Nagington, J., I.M. Lander, J.S. Smith. Bovine papular stomatitis, pseudocowpox and milker's nodules. *Vet Rec* 81:306-313, 1967.
- Rosenbusch, R.F., D.E. Reed. Reaction of convalescent bovine antisera with strain-specific antigens of parapoxvirus. *Am J Vet Res* 44:875-878, 1983.
- Schuler, G., H. Honigsmann, K. Wolff. The syndrome of milker's nodules in burn injury: evidence for indirect viral transmission. *J Am Acad Dermatol* 6:334-339, 1982.
- Schwartz, K., F. Ott, H. Eichenberger, H. Storck. Melkerknoten mit Erythema exsudativum multiforme. [Milkers' nodules with erythema exudativum multiforme]. *Dermatologica* 134:327-328, 1967.
- Timoney, J.F., J.H. Gillespie, F.W. Scott, J.E. Barlough. *Hagan and Bruner's microbiology and infectious diseases of domestic animals: with reference to etiology, epizootiology, pathogenesis, immunity, diagnosis, and antimicrobial susceptibility*. 8th ed. Ithaca: Comstock; 1988.
- Tripathy, D.N., L.E. Hanson, R.A. Crandell. Poxviruses of veterinary importance: diagnosis of infections. En: Kurstak, E., C. Kurstak, eds. *Comparative diagnosis of viral diseases*. Vol 3. New York: Academic Press; 1981.

Addendum

PARAPOXVIRUS DE LAS FOCAS

Las infecciones por parapoxvirus han sido descritas en varias especies de focas de distintas regiones del mundo. En el Canadá se describió hace pocos años un brote en focas grises (*Halichoerus grypus*) cautivas recientemente destetadas con transmisión a dos de sus tres cuidadores. Las manifestaciones clínicas en las focas fueron lesiones nodulares en las aletas, cabeza y pescuezo, similares a las que se describieron en otras especies de focas infectadas por un parapoxvirus. Los dos cuidadores que contrajeron la infección tenían lesiones similares a los nódulos de los ordeñadores. Las lesiones ubicadas en un solo dedo con aspecto de nódulos de 5 mm de diámetro con un centro rojo, aparecieron en uno de los casos después de 19 días de que la persona entrara en contacto con las focas. A los 29 días desde que se notó la lesión, se observó la transudación de un líquido claro durante varios días hasta que se formaron las costras, que cayeron una semana después. El segundo paciente tuvo un curso semejante, con la diferencia de que experimentó varias recaídas. Los viriones observados con el microscopio electrónico fueron similares al parapoxvirus de los nódulos de los ordeñadores y a los de las lesiones de las focas (Hicks y Worthy, 1987).

Bibliografía

Hicks, B.D., G.A. Worthy. Sealpox in captive gray seals (*Halichoerus grypus*) and their handlers. *J Wildl Dis* 23:1-6, 1987.

VIRUELA BOVINA (COWPOX)

CIE-10 B08.0 Otras infecciones debidas a ortopoxvirus

Sinonimia. Viruela bovina natural (en distinción con la enfermedad producida por el virus de la vacuna).

Etiología. Virus de genoma ADN, perteneciente al género *Orthopoxvirus*, familia Poxviridae. La especie tipo del género *Orthopoxvirus* es el virus vaccinia. Este género tiene viriones en forma de ladrillo de 300 x 240 x 100 nm, aproximadamente, con un ordenamiento irregular de túbulos sobre la membrana exterior. Los orthopoxvirus son los virus más grandes que se conocen. En el mismo género se encuentran los virus de la viruela humana (variola), la vacuna (vaccinia) y la viruela de los monos (*monkeypox*), entre otros. El agente de la viruela bovina está antigénicamente muy relacionado con el virus de la vacuna, del cual se puede distinguir mediante pruebas diferenciadas de fijación del complemento, difusión en gel de agar y absor-

ción de anticuerpos. El virus de la viruela bovina no desarrolla pústulas en la membrana corioalantoidea cuando la temperatura es superior a 40 °C. Se ha aislado el virus en animales de zoológicos, tales como elefantes y félidos silvestres, en Berlín, Londres y Moscú. Los aislamientos solo se pueden distinguir uno del otro por una combinación de pruebas biológicas (Baxby *et al.*, 1979). La infección de gatos domésticos en Gran Bretaña ha llamado especialmente la atención por su contacto y transmisión al hombre. A esos virus se los denominó “similares al del virus de la viruela bovina” (*cowpox-like*). Un estudio basado en las propiedades biológicas y genéticas de ambos orthopoxvirus demostró que el virus de la viruela bovina y el de los gatos domésticos son idénticos y que no se justifican las designaciones de variante o subespecie felina (Naidoo *et al.*, 1992).

Distribución geográfica. El virus de la viruela bovina (VB) ha sido aislado en Gran Bretaña y en algunos países de Europa occidental. También se han notificado casos sospechosos de viruela bovina en Egipto (Amer *et al.*, 2001). Las Américas, Australia y Nueva Zelanda probablemente están libres de la enfermedad (Odend'hal, 1983).

Presentación en el hombre y en los animales. Se dispone de escasa información sobre la frecuencia de la enfermedad. La VB solo se conoce cuando se presentan muchos casos en los bovinos o cuando la enfermedad se manifiesta en el hombre. En encuestas serológicas realizadas en Gran Bretaña se ha comprobado que la enfermedad no es enzoótica entre los bovinos, como se creía antes: de 1.076 sueros examinados, se encontraron anticuerpos con título bajo solo en 7 animales. Los topillos rojos (*Clethrionomys glareolus*), los ratones de campo (*Apodemus sylvaticus*), y los topillos de campo de cola corta han demostrado ser los principales reservorios del virus en Gran Bretaña (Hazel *et al.*, 2000; Chantrey *et al.*, 1999). En los Países Bajos, en un solo año se realizaron 17 aislamientos de 36 propiedades ganaderas de la provincia de Frisia, lo que podría indicar que la VB es enzoótica en esa área (Baxby, 1977; Baxby y Osborne, 1979).

La VB en el hombre es rara en Gran Bretaña y se estima que se presentan uno o dos casos por año. En los 13 años transcurridos entre 1969 y 1981 se registraron 20 casos, y en los 12 años transcurridos entre 1982 y 1993 hubo 23 casos. Ese aumento aparente de casos puede ser el resultado de un mayor interés en la enfermedad que un aumento real de la incidencia (Baxby, 1994), aunque también podrían influir la disminución o interrupción de las vacunaciones contra la viruela y el aumento de la cantidad de personas que toman medicamentos inmunosupresores o con VIH (Blackfrord *et al.*, 1993 [Citado en Amer *et al.*, 2001]).

En Gran Bretaña han aumentado los casos de “viruela bovina” en gatos domésticos y se cree que esos animales son más importantes como fuente de infección para el hombre que los bovinos; se vieron por lo menos 30 casos anuales de viruela en gatos en ese país (Bennet *et al.*, 1990). En Austria, 4% de 200 muestras de suero de gatos dieron reacciones a orthopoxvirus con títulos de 16 a 520 en la prueba de inhibición de la hemaglutinación. En un estudio de 217 muestras de suero recogidas de gatos domésticos en Noruega occidental se encontró que 10,1% tenía anticuerpos para orthopoxvirus (Tryland *et al.*, 1998).

En 1973 y 1974 se han presentado brotes causados por el virus de la VB entre felinos e insectívoros de un zoológico de Moscú. Asimismo, se enfermó una mujer del personal del zoológico (Marennikova *et al.*, 1977). Los brotes se originaron en las

ratas blancas con que se alimentaban los gatos silvestres y los pumas. En la investigación serológica se comprobó que 42% de esas ratas tenían anticuerpos para el virus. Durante la misma época, en una colonia de ratas blancas hubo dos brotes de viruela y la letalidad fue de 30%. Dos personas que atendían la colonia presentaron una erupción cutánea en manos, hombros, rodillas y cabeza (Marennikova *et al.*, 1978). Un virus idéntico fue aislado en roedores silvestres (*Rhombomys opimus* y *Citellus fulvus*) en Turkmenistán. También se han aislado virus similares al de VB en animales de zoológicos o de circo en la República Federal de Alemania (viruela de elefantes), Gran Bretaña y los Países Bajos (Baxby *et al.*, 1982). En el episodio de viruela de los elefantes en Alemania se presentaron varios casos de infección humana. En los países europeos el espectro de especies animales afectadas es muy amplio. En una encuesta serológica realizada en Alemania mediante la prueba de inmunofluorescencia indirecta, se detectaron anticuerpos para el virus de la VB en 218 de 303 roedores silvestres de 5 especies, pero no se logró aislar el virus. Durante el mismo estudio, se detectaron reaccionantes positivos en 202 de los 277 gatos examinados en 67 lugares diferentes del país, así como en 61 de 106 bovinos y 13 de 38 elefantes de zoológicos y circos (Jacoby, 1992).

La enfermedad en el hombre y en los bovinos. El período de incubación en el hombre y los bovinos es de aproximadamente 5 días. En los bovinos, después de un período de incubación de 3 a 6 días, la enfermedad se inicia con una fiebre leve. Se observan pápulas sobre los pezones, que progresan hacia vesículas y estas a pústulas. Al romperse las pústulas que supuran se forman costras rojas, que a su vez pueden dejar ulceraciones cuya curación se puede prolongar por un mes (Tripathy *et al.*, 1981).

En el hombre, las lesiones se presentan en las manos y algunas veces en la cara y los brazos. En la mayoría de los casos hay fiebre, edema local y linfadenitis. La enfermedad humana es relativamente severa y, en general, no pasa desapercibida. En las personas inmunodeficientes incluso puede ser fatal. Un caso de un joven de 18 años descrito en Alemania es ilustrativo. La fuente de infección fue un gato. El paciente sufría hace muchos años de dermatitis atópica y asma bronquial alérgica, y era tratado con esteroides. La infección por VB se manifestó por una ligera pirexia y múltiples vesículas en la cara, brazos y tronco. Más tarde, durante varios picos de temperatura, todo su cuerpo se cubrió de lesiones cutáneas. Las costras hemorrágicas dejaron ulceraciones y las lesiones se extendieron también a las mucosas respiratorias. A pesar de los cuidados intensivos recibidos, el paciente murió de un paro cardíaco debido a una tromboembolia pulmonar masiva (Eis-Hubinger *et al.*, 1990).

En los brotes en animales de zoológicos de Gran Bretaña y Moscú, se pudieron observar dos formas clínicas: una fulminante, pulmonar sin lesiones cutáneas, y otra dérmica con erupción de curso prolongado. Como consecuencia de la enfermedad, murieron muchos animales (Baxby *et al.*, 1982; Marennikova *et al.*, 1977). La enfermedad en los gatos domésticos se caracteriza por lesiones costrosas de la piel o pápulas eritematosas de 5 a 7 mm de diámetro repartidas sobre el cuerpo. En algunos casos se observan también signos de dificultad respiratoria. Si bien la mayoría de los animales se recupera de la enfermedad, algunos mueren (Hoare *et al.*, 1984). Ocho gatitos de 1,5 a 2 meses de edad que fueron inoculados por varias vías con un orthopoxvirus aislado de un roedor silvestre (*Microtus oeconomus*), manifestaron una enfermedad severa en el curso de 2 a 3 días. Cinco de los ocho gatos murieron

con pápulas en el lugar de las escarificaciones. Los pulmones fueron los órganos internos más afectados. Los autores sugieren que el gato doméstico puede servir de huésped intermedio en la transmisión del virus de la viruela bovina de los roedores al hombre (Zhukova *et al.*, 1992).

Fuente de infección y modo de transmisión. Se ha podido comprobar que la infección no era enzoótica entre los bovinos de Gran Bretaña y que el contacto con vacas explica solamente algunos de los casos humanos notificados allí y en otros países. La infección por VB es endémica en los roedores europeos (Hazel *et al.*, 2000), y aunque se sospechan varios casos de infección del roedor al hombre, solo uno se ha podido demostrar (Wolfs *et al.*, 2002). También se ha demostrado que los gatos domésticos son portadores del virus y por consiguiente representan una fuente de infección para las personas que están en contacto estrecho con ellos. Se cree que los roedores y gatos transmiten la infección al hombre por medio de un rasguño o mordida.

Se ha observado con cierta frecuencia que la lesión original en los gatos se inicia alrededor de una mordedura; eso parece sugerir que podrían adquirir la infección de un roedor infectado.

Aunque no se ha podido descubrir la fuente de infección de varios brotes de viruela en animales de zoológicos o circos, en el zoológico de Moscú era evidente que el origen de los dos brotes fueron las ratas blancas con que se alimentaban los gatos silvestres y los pumas. En cuanto a los diversos casos clínicos humanos que se presentaron en Moscú y en otros brotes, supuestamente se debieron al contacto con animales enfermos.

Diagnóstico. El virus se puede aislar en varios sistemas de cultivo de tejidos y de embrión de pollo. La distinción entre el virus de la viruela bovina y el de la vacuna se realiza por medio de pruebas serológicas (véase Etiología). El aspecto y la histología de las lesiones focales en la membrana corioalantoidea y en la piel de conejo facilitan el diagnóstico diferencial. El virus VB se puede distinguir de otros similares por medio de una combinación de pruebas biológicas (Baxby *et al.*, 1979) y de la técnica de reacción en cadena de polimerasa (Schupp *et al.*, 2001; Wienecke *et al.*, 2000).

Control. Los conocimientos actuales no permiten establecer medidas preventivas. Hay indicaciones experimentales de que la cepa MVA de vaccinia podría proteger al hombre y otros animales contra el virus de la viruela bovina (Munz *et al.*, 1993), pero se duda de que tal intervención se justifique.

Bibliografía

- Amer, M., I. El-Gharib, A. Rashed, F. Farag, M. Emara. Human cowpox infection in Sharkia Governorate, Egypt. *Int J Dermatol* 40:14-17, 2001.
- Andrewes, C.H., H.G. Pereira. *Viruses of vertebrates*. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1972.
- Andrewes, C.H., J.R. Walton. Viral and bacterial zoonoses. En: Brander, G.C., P.R. Ellis. *The control of disease*. London: Baillière Tindall; 1977. (Animal and Human Health Series).
- Baxby, D. Poxvirus hosts and reservoirs. *Arch Virol* 55:169-179, 1977.
- Baxby, D. Cowpox: increased incidence or interest? *Lancet* 343:543, 1994.

Baxby, D., A.D. Osborne. Antibody studies in natural bovine cowpox. *J Hyg (Lond)* 83:425-428, 1979.

Baxby, D., W.B. Shackleton, J. Wheeler, A. Turner. Comparison of cowpox-like viruses isolated from European zoos. Brief report. *Arch Virol* 61:337-340, 1979.

Baxby, D., D.G. Ashton, D.M. Jones, L.R. Thomsett. Outbreak of cowpox in captive cheetahs: virological and epidemiological studies. *J Hyg (Lond)* 89:365-372, 1982.

Bennett, M., C.J. Gaskell, D. Baxby, R.M. Gaskell, D.F. Kelly, J. Naidoo. Feline cowpox virus infection: a review. *J Small Animal Pract* 31:167-172, 1990.

Blackford S., D.L. Roberts, P.D. Thomas. Cowpox infection causing a generalized eruption in a patient with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 124:628-629, 1993.

Bruner, D.W., J.H. Gillespie. *Hagan's Infectious diseases of domestic animals, with special reference to etiology, diagnosis, and biologic therapy*. 6th ed. Ithaca: Comstock; 1973.

Chantrey, J., H. Meyer, D. Baxby, M. Begon, K.J. Bown, S.M. Hazel *et al.* Cowpox: Reservoir hosts and geographic range. *Epidemiol Infect* 122:455-460, 1999.

Dekking, F. Cowpox and vaccinia. En: van der Hoeden, J., ed. *Zoonoses*. Amsterdam: Elsevier; 1964.

Downie, A.W. Poxvirus group. En: Horsfall, F.L., I. Tamm, eds. *Viral and rickettsial infections of man*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott; 1965.

Eis-Hubinger, A.M., A. Gerritzen, K.E. Schneeweis *et al.* Fatal cowpox-like virus infection transmitted by cat. *Lancet* 336 (8719):880, 1990.

FAO, Organización Mundial de la Salud, Oficina Internacional de Epizootias. *Anuario de sanidad animal 1971*. Roma: FAO; 1972.

FAO, Organización Mundial de la Salud, Oficina Internacional de Epizootias. *Anuario de sanidad animal 1975*. Roma: FAO; 1976.

Hazel, S.M., M. Bennett, J. Chantrey, K. Bown, R. Cavanaugh, T.R. Jones *et al.* A longitudinal study of an endemic disease in its wildlife reservoir: Cowpox and wild rodents. *Epidemiol Infect* 124:551-562, 2000.

Hoare, C.M., T.J. Gruffydd-Jones, M. Bennett, R.M. Gaskell, D. Baxby. Cowpox in cats. *Vet Rec* 114:22, 1984.

Jacoby, F. Untersuchungen zur Epidemiologie des Kuhpockenvirus in der Bundesrepublik Deutschland. Giessen: Universidad de Justus-Liebig; 1992. [Tesis en Medicina Veterinaria].

Marennikova, S.S. Field and experimental studies of poxvirus infections in rodents. *Bull World Health Organ* 57:461-464, 1979.

Marennikova, S.A., N.N. Maltseva, V.I. Korneeva, N.M. Garanina. Outbreak of pox disease among carnivora (felidae) and edentata. *J Infect Dis* 135:358-366, 1977.

Marennikova, S.S., E.M. Shelukhina, V.A. Fimina. Pox infection in white rats. *Lab Anim* 12:33-36, 1978.

Munz, E., S. Linckh, I.C. Renner-Müller, M. Reimann. Die Wirksamkeit einer Immunisierung mit Vaccinia-Virus Stamm "MVA" gegen eine Infektion mit Kuhpocken-Virus Stamm "OPV 85" beim Kaninchen. [The efficacy of immunization with vaccinia virus strain "MVA" against infection with cowpox virus strain "OPV 85" in rabbits]. *Zentralbl Veterinarmed [B]* 40:131-140, 1993.

Naidoo, J., D. Baxby, M. Bennett, R.M. Gaskell, C.J. Gaskell. Characterization of orthopoxviruses isolated from feline infections in Britain. *Arch Virol* 125:261-272, 1992.

Odend'hal, S. *The geographical distribution of animal viral diseases*. New York: Academic Press; 1983.

Schupp P., M. Pfeffer, H. Meyer, G. Burck, K. Kolmel, C. Neumann. Cowpox virus in a 12-year-old boy: Rapid identification by an orthopoxvirus-specific polymerase chain reaction. *Br J Dermatol* 145(1):146-150, 2001.

Tripathy, D.N., L.E. Hanson, R.A. Crandell. Poxviruses of veterinary importance: diagnosis of infections. En: Kurstak, E., C. Kurstak, eds. *Comparative diagnosis of viral diseases*. Vol. 4. New York: Academic Press; 1981.

Tryland, M., T. Sandvik, L. Holtet, H. Nielsen, O. Olsvik, T. Traavik. Antibodies to orthopoxvirus in domestic cats in Norway. *Vet Rec* 143(4):105-109, 1998.

Wienecke, R., H. Wolff, M. Schaller, H. Meyer, G. Plewig. Cowpox virus infection in an 11-year-old girl. *J Am Acad Dermatol* 42(5 Pt 2):892-894, 2000.

Wolfs, T.F., J.A. Wagenaar, H.G. Niesters, A.D. Osterhaus. Rat-to-human transmission of cowpox infection. *Emerg Infect Dis* 8(12):1495-1496, 2002.

Zhukova, O.A., S.A. Tsanova, S.S. Marennikova. Experimental infection of domestic cats by cowpox virus. *Acta Virol* 36:329-331, 1992.

Addendum

BUFFALOPOX

Otro orthopoxvirus que afecta a los búfalos de agua (*Bubalus bubalis*) y al hombre es el de la viruela bubalina. Es un virus muy similar al virus vaccinia. La enfermedad se presenta en Egipto, la India e Indonesia. Las lesiones en los búfalos son similares a las que ocasiona el virus de la viruela bovina. En las terneras se puede producir una enfermedad generalizada. En un brote en la India, 3,8% de 650 búfalos tenían lesiones en la ubre y los pezones. Los seis ordeñadores a cargo de esos animales desarrollaron una enfermedad similar a la de los nódulos de los ordeñadores, con alta temperatura durante aproximadamente dos días antes de aparecer las lesiones.

Bibliografía

Fenner, F.J., E. Poul, J. Gibbs *et al.* *Veterinary virology*. 2nd ed. San Diego: Academic Press; 1993.

Mitra, K., A. Chatterjee. 'Milker's nodule' contracted from pox in water buffaloes. *Int J Zoonoses* 13:141-142, 1986.

VIRUELAS DE LOS MONOS

CIE-10 B04 Viruela de los monos; B08.8 Otras infecciones virales especificadas, caracterizadas por lesiones de la piel y de las membranas mucosas

En 1980, la 33ª Asamblea Mundial de la Salud declaró erradicada la viruela humana en todo el mundo. La Organización Mundial de la Salud inició la campaña de erradicación por vacunación masiva y vigilancia epidemiológica en 1958, y la intensificó en 1967. Como resultado, se obtuvo un éxito sin precedentes: a partir de

octubre de 1977 no se registraron más casos de viruela humana (excepto 2 casos de exposición accidental que se presentaron en un laboratorio de Inglaterra en 1978).

La Comisión Mundial para la Certificación de la Erradicación de la Viruela, cuya labor precedió a la declaración de la Asamblea Mundial de la Salud, formuló varias recomendaciones para la etapa de poserradicación, entre ellas, la vigilancia permanente de los presuntos casos de viruela y, en particular, los contraídos de primates no humanos en África occidental y central. Pese a que la posible existencia de un reservorio animal del virus de viruela humana constituyó una permanente preocupación de la Organización Mundial de la Salud y de los investigadores en ese campo, ya que obviamente hubiera sido un escollo insalvable para la campaña de erradicación, hasta ahora no se ha comprobado la existencia de dicho reservorio. En cambio, se conocen virus de viruela propios de animales que se pueden transmitir a los humanos. Esos virus con bajo potencial de transmisibilidad interhumana requieren vigilancia e investigación continuas.

En esta sección se considerarán los virus de primates no humanos que ocasionalmente se transmiten al hombre. La infección en monos en su hábitat natural por esos virus solo se ha comprobado en las selvas de África.

Con anterioridad a 1958, cuando se identificó el virus monkeypox, se habían descrito siete brotes en monos de una enfermedad semejante a la viruela humana que se habían presentado tanto en el ambiente natural en Brasil, India, Panamá y Trinidad, como en zoológicos. En cuatro de los brotes se relacionó la enfermedad con la viruela humana pero, aunque solo se aisló virus de un brote, no se pudo establecer su identificación exacta debido a la pérdida de la cepa.

Si bien se puede infectar experimentalmente a los monos con viruela humana y ellos pueden transmitir el virus, no se ha comprobado que la infección exista en esos animales en forma natural. Además, los países con poblaciones importantes de monos se han mantenido libres de variola con las medidas de erradicación que tomaron.

1. MONKEYPOX

Etiología. El virus monkeypox integra el género de *Orthopoxvirus*, junto con el de la viruela humana (variola), el de la vacuna y el de la viruela bovina, entre otros. Hay una estrecha relación antigénica entre este virus, los de variola y de vacuna, y en las pruebas de neutralización y de inhibición de la hemaglutinación se observan reacciones cruzadas. Cada uno de ellos tiene antígenos tipo específicos que pueden detectarse por varias técnicas. Los anticuerpos de esos virus pueden diferenciarse por absorción cruzada con los antígenos heterólogos; los anticuerpos específicos se detectan por las técnicas de inmunodifusión e inmunofluorescencia. Para tal propósito, el radioinmunoensayo es un procedimiento más simplificado: después de una sola adsorción con preparaciones crudas antigénicas, permite medir en forma directa la concentración relativa de anticuerpos residuales de cada virus (Hutchinson *et al.*, 1977). El ensayo de inmunosorción enzimática (ELISA) se ha perfeccionado (Marennikova *et al.*, 1981). El virus monkeypox produce lesiones hemorrágicas en la piel del conejo, mientras que el de variola no lo infecta (Tripathy *et al.*, 1981). La diferenciación de la infección por monkeypox y variola es esencial en la vigilancia epidemiológica poserradicación porque desde el punto de vista clínico son enfermedades idénticas.

Distribución geográfica. El virus ocurre naturalmente solo en África occidental y central, en las cercanías de la selva tropical húmeda.

Presentación en el hombre. Desde que en 1970 se descubrió el primer caso humano de monkeypox en la República Democrática del Congo (antiguo Zaire), hasta 1987, se han investigado 404 casos en siete países de África. De ellos, 95% se presentó en la República Democrática del Congo (Benenson, 1992). La mayoría (93% según una encuesta) de los pacientes eran niños y solo algunos pocos tenían más de 15 años de edad. No se registraron muertes entre los niños de más de 10 años o entre los vacunados con vaccinia. La tasa cruda de letalidad fue de 11%, pero en niños de 0 a 4 años fue de 15%; la letalidad en la misma región fue un poco más alta cuando había viruela humana. El virus monkeypox no se transmite fácilmente de persona a persona: no se registraron casos más allá de la cuarta generación y, en muchos casos, los contactos estrechos no se enfermaron. Ello se pudo demostrar en un estudio de 2.510 contactos de 214 pacientes realizado en la República Democrática del Congo: de 130 casos primarios, se detectaron 22 casos coprimarios y 62 secundarios, y otros 14 solo tenían anticuerpos pero no se enfermaron (Jezek *et al.*, 1986). Después de la erradicación del virus de la variola, la infección humana por monkeypox es el orthopoxvirus más importante para el hombre y el que exige una vigilancia continua por su semejanza clínica con la variola.

Presentación en los monos. Desde que se reconoció el virus en 1958, solo se han notificado 10 brotes en monos cautivos en centros de investigación o zoológicos de los Estados Unidos de América y de Europa. Conviene notar que no se produjo ningún caso entre el personal que estuvo en contacto con esos animales. En una encuesta serológica realizada con 2.242 sueros de monos de África y Asia, no se encontraron reactores con títulos significativos. Del estudio se infirió que la infección está poco difundida en el ambiente natural y que quizás se encuentre localizada en pequeñas áreas (Arita *et al.*, 1972). En investigaciones serológicas realizadas en África occidental y central, de 372 animales examinados se ha constatado la presencia de anticuerpos neutralizantes en 7 primates no humanos y en otros 3 mamíferos (Foster *et al.*, 1972). A raíz de un caso ocurrido en un niño de cinco años en Côte d'Ivoire, se realizó un estudio serológico de 115 muestras de 10 especies de roedores y de otras seis especies de mamíferos. Se encontraron anticuerpos neutralizantes en 7 de las 10 especies de roedores y en dos grupos de aves examinadas (Breman *et al.*, 1977b). Con posterioridad, dentro del área donde ocurrieron casos humanos en África occidental, se examinaron sueros de 195 especímenes de primates que previamente se habían tratado para reducir las reacciones inespecíficas: 8% de los sueros resultaron positivos con títulos altos en la prueba de inhibición de la hemaglutinación y 21% resultaron positivos a la prueba de neutralización (Breman *et al.*, 1977a). Esos resultados indicaron que los primates no humanos y otros animales tales como la ardilla gigante de África, los puercoespines y los pangolines, habían sido infectados por un orthopoxvirus, pero no se pudo asegurar que haya sido el virus monkeypox. Cabe agregar que en Asia, donde no hubo casos humanos por viruela de estos animales, no se encontraron anticuerpos neutralizantes en primates no humanos. Se encontraron pocos monos cerca de las aldeas y, aunque se pudieron detectar anticuerpos en un reducido número de ellos, no se logró aislar el virus (Arita *et al.*, 1985; Baxby, 1988).

En 1985 se pudo aislar el virus de la ardilla silvestre *Funisciurus anerythrus*. En un estudio serológico realizado también en la República Democrática del Congo, se detectaron anticuerpos en 24,7% de 320 ardillas de esa especie. El hallazgo dio una buena indicación de que son esos animales los que transmiten el virus en las áreas que circundan las aldeas. En la ardilla *Heliosciurus rufobrachium*, de 27 animales examinados 6 (16%) fueron positivos (Khodakevich *et al.*, 1987).

La enfermedad en el hombre. Los signos y síntomas son similares a los de la viruela humana. El período de incubación dura entre 7 y 15 días. Durante el período prodrómico, que se extiende de 2 a 3 días, el paciente sufre de extrema fatiga, fiebre, dolores musculares y dorsales. La erupción se produce aproximadamente al mismo tiempo en la cara y cuerpo. La evolución de máculas a pápulas, vesículas, pústulas y costras toma alrededor de 10 días y la descamación puede durar unas tres semanas. Las lesiones son más abundantes sobre las extremidades. La diferencia en los signos clínicos es que la linfadenopatía es más pronunciado en la viruela humana (variola) que en el monkeypox humano y también es más alta la cantidad de lesiones de la piel (Baxby, 1988).

No hay un tratamiento específico.

La enfermedad en los monos. En monos cautivos, las lesiones observadas consisten en pápulas múltiples y discretas que varían entre 1 y 4 mm de diámetro. Las lesiones abundan en las palmas de las manos, pero también pueden encontrarse en todo el tronco y en la cola. El contenido de las pápulas es muy espeso y parecido al pus. Con frecuencia las lesiones son umbilicadas. A veces aparecen lesiones circulares ulcerativas en la boca. Las lesiones histopatológicas consisten en proliferación de la epidermis seguida de necrosis. También se encuentran áreas focales de acantosis.

Fuente de infección y modo de transmisión. Los casos humanos por el virus monkeypox se han presentado solamente en África. La investigación epidemiológica, especialmente la prevalencia de la enfermedad en los niños, que generalmente no se adentran en la selva, orientó la búsqueda del reservorio hacia las áreas de las aldeas cercanas a la selva. En esas áreas agrícolas, que son tierras ganadas a la selva, hay gran abundancia de ardillas y de roedores terrestres pero pocos monos. Los roedores terrestres resultaron negativos, pero en las dos especies de ardillas (*Funisciurus anerythrus* y *Heliosciurus rufobrachium*) se detectó una tasa alta de reaccionantes; además, se pudo aislar el virus de *F. anerythrus*. En tales áreas abundan las palmas de aceite, cuyas nueces sirven de alimento a las ardillas. De 253 muestras de sangre de monos de 6 géneros examinados en la República Democrática del Congo, 16 (6,3%) resultaron positivos mediante la prueba de radioinmunoensayo. Por ahora es difícil afirmar que los monos juegan un papel importante en el mantenimiento del virus o son huéspedes accidentales como lo es el hombre (Khodakevich *et al.*, 1987). Los brotes de la enfermedad en monos asiáticos en los centros de investigación, se podrían haber originado por cohabitación con monos africanos. De acuerdo con las investigaciones realizadas y las evidencias obtenidas hasta ahora, hay una fuerte sospecha de que las ardillas son el reservorio del virus, por lo menos en el Congo, que es además el país donde ocurren más casos (95%). La vía de penetración del virus todavía no se ha confirmado, pero al parecer entra por la mucosa de las vías aéreas superiores o por abrasiones cutáneas (Weber y

Rutala, 2001). Los habitantes de las regiones descritas consumen carne de mono y de ardilla, pudiendo ser el contacto con ellos la puerta de entrada para que el virus se introduzca en el cuerpo humano. La transmisión interhumana de enfermos a contactos no es de mucha importancia.

Diagnóstico. El virus se puede aislar de las lesiones de la piel, incluso de las costuras. La cepa aislada se debe remitir a un laboratorio de referencia para su identificación correcta. La comprobación del aumento del título en sueros obtenidos durante el período agudo de la enfermedad y de la convalecencia puede ayudar en el diagnóstico, pero para comprobar la existencia de anticuerpos específicos contra el virus de la viruela de los monos deben emplearse pruebas especiales (véase Etiología).

Control. Los pacientes deben ser aislados, y el contacto con ellos debe limitarse al personal médico vacunado contra la viruela. En el tratamiento de los pacientes deben tomarse precauciones contra la transmisión por contacto y por gotículas (Weber y Rutala, 2001). El reducido número de casos humanos no justifica otras medidas. Las medidas preventivas en colonias de animales son las mismas que para el tanapox (véase más adelante).

La prevención de la viruela de los monos en los centros de investigación de primates consiste en la utilización de prácticas apropiadas de manejo de los animales. Las especies de monos asiáticas y africanas deben mantenerse en ambientes separados. Se debe tener especial cuidado en la manipulación de guantes y equipos que pueden estar contaminados. Las heridas y abrasiones cutáneas de quienes manejan los animales deben recibir atención médica inmediata.

2. TANAPOX

Etiología. Virus ADN que pertenece al género *Yatapoxvirus* de la familia Poxviridae; el virus tiene cierta relación antigénica con el virus Yaba (YLDV) y con el virus tumor de los monos (YMTV) (véase más adelante).

Presentación en el hombre. En 1957 y 1962 se registraron dos epidemias que afectaron a varios centenares de personas de una tribu de Kenya establecida en un área aislada a lo largo del río Tana. En una investigación realizada en el Congo, se detectaron más de 163 casos de tanapox entre 1978 y 1981 (Arita y Gromyko, 1982). En 1966 se presentaron 23 casos humanos entre el personal que trabajaba con monos afectados de viruela en tres centros de primates de los Estados Unidos de América. Un estudio serológico de la población indígena del valle del río Tana llevado a cabo en 1976 reveló una prevalencia de 9,2% de reaccionantes a la prueba de neutralización (Axford y Downie, 1979). Otros estudios serológicos también demostraron que el *Tanapoxvirus* es endémico en varios países del África ecuatorial. La enfermedad ataca a todos los grupos de edad pero es más prevalente entre los adultos; la edad media es de 23,4 años (Jezek *et al.*, 1985).

Presentación en los monos. En varios centros de primates de los Estados Unidos se presentaron brotes por este virus. En la colonia de cría de uno de los institutos, la tasa de infección llegó a más de 30%, y afectó a monos de varias especies de *Macaca*. No se tiene conocimiento sobre la presencia de la enfermedad en la selva. En una investigación serológica realizada en 263 monos de origen asiático (*Macaca*),

se observó una tasa de reactores de 15% a la prueba de neutralización, y en 55 monos verdes (*Cercopithecus aethiops*) de origen africano la tasa fue de 76%. El título neutralizante entre los monos verdes fue alto (Hall y McNulty, 1967).

La enfermedad en el hombre. Durante la epidemia de Kenya no se pudo determinar el período de incubación. La enfermedad se inició con un estado febril de 3 ó 4 días en 59% de los 258 pacientes, algunas veces con cefalalgia pronunciada y prostración. Al principio las lesiones se parecían a las de la variola, pero no evolucionaron hasta formar pústulas. Las pápulas y las vesículas umbilicadas se formaron en los brazos, cara, cuello y tronco, pero no en las manos, piernas o pies; como característica notable debe señalarse que los pacientes no presentaron más de una o dos lesiones. Las lesiones cutáneas son pruriginosas y algunas se ulceran, y los ganglios linfáticos correspondientes aumentan de volumen. En el estudio histopatológico de las lesiones se encontró una hiperplasia pronunciada del epitelio de la piel, con poco daño de la dermis subyacente. No se observaron alteraciones destructivas del epitelio como las que se presentan en las lesiones por los virus de vaccinia o variola. Una enfermedad similar a la descrita en los casos de Kenya se manifestó entre el personal que trabajaba con monos enfermos en los Estados Unidos. El tanapox es generalmente una enfermedad benigna y las úlceras y los nódulos desaparecen espontáneamente en el curso de seis semanas (Jezek *et al.*, 1985). La vacuna (vaccinia) contra la variola no protege contra el tanapox.

La enfermedad en los monos. La enfermedad observada en monos del género *Macaca* en los centros de investigación de los Estados Unidos se caracterizó por lesiones únicas en algunos de los animales y lesiones múltiples en otros (*M. fuscata*). Las lesiones se ubicaban sobre todo en la cara, principalmente alrededor de los labios y aberturas nasales, pero también se encontraban en otros lugares del cuerpo, y consistían en un área circular de la piel con aumento de volumen, umbilicación y una costra adherente en el centro. No había formación de vesículas, pústulas o hemorragia. La vacunación con el virus de vaccinia no confirió resistencia contra la infección por el virus tanapox. La morbilidad fue alta, pero no hubo muertes. Se produjo una regresión de las lesiones más severas en un lapso de 6 a 8 semanas.

Fuente de infección y modo de transmisión. La alta prevalencia de reaccionantes serológicos entre los monos verdes africanos sin sintomatología clínica, parece indicar que esta especie es el huésped natural del virus. Asimismo, las epidemias en el hombre se presentaron en el ambiente selvático de África. La epidemiología de la enfermedad aún está poco clara. Luego de tres años de observaciones en una región endémica del Congo, Jezek *et al.* (1985) señalan que la mayoría (57%) de las personas se enferman entre noviembre y marzo y que las lesiones se forman sobre partes no cubiertas del cuerpo. La estacionalidad de la enfermedad, que coincide con la abundancia de mosquitos y otros insectos que se alimentan de sangre, indicaría que estos podrían ser los vectores biológicos o mecánicos del virus. Se piensa que en Kenya los mosquitos *Mansonia* spp. fueron los vectores durante las epidemias. El reservorio del virus son probablemente los monos; los insectos chupadores de sangre transmitirían la infección de esos animales al hombre (Jezek *et al.*, 1985). Las personas que manejan monos en cautividad contraen la infección por arañazos de los animales (Hall y McNulty, 1967). Los monos asiáticos (*Macaca* spp.) contraerían la infección por contacto directo o indirecto con monos africanos en los centros

de primates. Los casos humanos en el laboratorio se originan por la contaminación de abrasiones y rasguños de la piel.

Diagnóstico. El diagnóstico diferencial es importante en la vigilancia de las viruelas. El tanapox no debe confundirse con el monkeypox, que es una enfermedad mucho más grave. La confirmación de laboratorio puede obtenerse mediante el aislamiento del virus. La cepa aislada debe remitirse a un laboratorio de referencia para su identificación correcta.

Control. Las medidas preventivas contra el tanapox en los centros de investigación de primates son las mismas que para la viruela de los monos.

En caso de un brote por el virus tanapox en una colonia de monos, se puede recurrir a la vacunación con el mismo virus. El virus de vaccinia no protege contra el tanapox.

3. VIRUELAS CAUSADAS POR OTROS YATAPOXVIRUS

El género *Yatapoxvirus* incluye también otros dos virus: la enfermedad similar a Yaba (YLDV: *Yaba like disease virus*) que causa lesiones nodulares en la piel de los monos, y el virus tumor de los monos (YMTV: *Yaba monkey tumor virus*). Los dos están relacionados serológicamente entre sí y con el tanapoxvirus. El YLDV produjo epizootias en 1965 y 1966 en los centros de primates de California, Oregón y Texas, Estados Unidos, que afectaron también a los cuidadores. Este virus causa una fiebre corta en los monos, seguida por nódulos necróticos maculopapulares sobre el brazo, cara, cuello y tronco, que generalmente se resuelven en 2 a 4 semanas. El YMTV fue aislado por primera vez en monos rhesus en Yaba, Nigeria. En esos animales causa un histiocitoma epidérmico que consiste en un infiltrado de macrófagos mononucleares con tendencia a supurar. Los casos humanos que ocurrieron se presentaron entre cuidadores de monos (Esposito y Nakano, 1991).

Bibliografía

- Andrewes, C.H., J.R. Walton. Viral and bacterial zoonoses. En: Brander, G.C., P.R. Ellis. *The control of disease*. London: Baillière Tindall; 1977. (Animal and Human Health Series).
- Arita, I., D.A. Henderson. Smallpox and monkeypox in non-human primates. *Bull World Health Organ* 39:277-283, 1968.
- Arita, I., R. Gispén, S.S. Kalter *et al.* Outbreaks of monkeypox and serological surveys in non-human primates. *Bull World Health Organ* 46:625-631, 1972.
- Arita, I., A. Gromyko. Surveillance of orthopoxvirus infections, and associated research, in the period after smallpox eradication. *Bull World Health Organ* 60:367-375, 1982.
- Arita, I., Z. Jezek, L. Khodakevich, K. Ruti. Human monkeypox: a newly emerged zoonosis in the tropical rain forests of Africa. *Am J Trop Med Hyg* 34:781-789, 1985.
- Axford, J.S., A.W. Downie. Tanapox. A serological survey of the lower Tana River Valley. *J Hyg (Lond)* 83:273-276, 1979.
- Baxby, D. Human poxvirus infection after the eradication of smallpox. *Epidemiol Infect* 100:321-334, 1988.
- Benenson, A.S., ed. *El control de las enfermedades transmisibles en el hombre*. Decimoquinta edición, 1992. *Informe Oficial de la Asociación Estadounidense de Salud Pública*. Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud; 1992. (Publicación Científica 538).

Breman, J.G., J. Bernadou, J.H. Nakano. Poxvirus in West African nonhuman primates: serological survey results. *Bull World Health Organ* 55:605-612, 1977a.

Breman, J.G., J.H. Nakano, E. Coffi, H. Godfrey, G. Gautun. Human poxvirus disease after smallpox eradication. *Am J Trop Med Hyg* 26: 273-281, 1977b.

Bruestle, M.E., J.G. Golden, A. Hall, III, A.R. Banknieder. Naturally occurring Yaba tumor in a baboon (*Papio papio*). *Lab Anim Sci* 31:286-294, 1981.

Downie, A.W., C.H. Taylor-Robinson, A.E. Caunt *et al.* Tanapox: a new disease caused by a pox virus. *Br Med J* 1:363-368, 1971.

Downie, A.W., C. España. Comparison of Tanapox virus and Yaba-like viruses causing epidemic disease in monkeys. *J Hyg (Lond)* 70:23-32, 1972.

Esposito, J.J., J.H. Nakano. Poxvirus infections in humans. En: Balows, A., W.J. Hamsler, Jr., K.L. Hermann, H.D. Isenberg, H.J. Shadomy, eds. *Manual of clinical microbiology*. 5th ed. Washington, DC: American Society for Microbiology; 1991.

Foster, S.O., E.W. Brink, D.L. Hutchins *et al.* Human monkeypox. *Bull World Health Organ* 46: 569-576, 1972.

Hall, A.S., W.P. McNulty, Jr. A contagious pox disease in monkeys. *J Am Vet Med Assoc* 151:833-838, 1967.

Hutchinson, H.D., D.W. Ziegler, D.E. Wells, J.H. Nakano. Differentiation of variola, monkeypox, and vaccinia antisera by radioimmunoassay. *Bull World Health Organ* 55:613-623, 1977.

Jezeq, Z., I. Arita, M. Szczeniowski, K.M. Paluku, K. Ruti, J.H. Nakano. Human tanapox in Zaire: clinical and epidemiological observations on cases confirmed by laboratory studies. *Bull World Health Organ* 63:1027-1035, 1985.

Jezeq, Z., S.S. Marennikova, M. Matumbo, J.H. Nakano, K.M. Paluku, M. Szczeniowski. Human monkeypox: a study of 2,510 contacts of 214 patients. *J Infect Dis* 154:551-555, 1986.

Khodakevich, L., M. Szczeniowski, Z. Manbu-ma-Disu *et al.* Role of squirrels in sustaining monkeypox virus transmission. *Trop Geogr Med* 39:115-122, 1987.

Knight, J.C., F.J. November, D.R. Brown, C.S. Goldsmith, J.J. Esposito. Studies on Tanapox virus. *Virology* 172:116-124, 1989.

Marennikova, S.S., E.M. Seluhina, N.N. Mal'ceva, K.L. Cimiskjan, G.R. Macevic. Isolation and properties of the causal agent of a new variola-like disease. *Bull World Health Organ* 46:599-611, 1972.

Marennikova, S.S., N.N. Mal'ceva, N.A. Habahpaseva. ELISA--a simple test for detecting and differentiating antibodies to closely related orthopoxviruses. *Bull World Health Organ* 59:365-369, 1981.

Munz, E. Afrikanische virusbedingte Zoonosen. [African zoonoses caused by viruses]. *Munch Med Wochenschr* 115:1-9, 1973.

Organisation mondiale de la Santé. Le point sur l'orthopoxvirose simienne de l'homme: Mémorandum d'une Réunion de l'OMS. *Bull World Health Organ* 63:255-263, 1985.

Tripathy, D.N., L.E. Hanson, R.A. Crandell. Poxviruses of veterinary importance: diagnosis of infections. En: Kurstak, E., C. Kurstak, eds. *Comparative diagnosis of viral diseases*. Vol. 4. New York: Academic Press; 1981.

Tsuchiya, Y., J. Tagaya. Sero-epidemiological survey on Yaba and 1211 virus infections among several species of monkeys. *J Hyg (Lond)* 69:445-451, 1971.

Weber, D.J., W.A. Rutala. Risks and prevention of nosocomial transmission of rare zoonotic diseases. *Clin Infect Dis* 32:446-456, 2001.

ÍNDICE

A

Aborto

- enzoótico en los ovinos, 5-8, 27
- epizoótico en los bovinos, 6, 27
- Ácaros, 40, 41-42, 43-47, 202, 248
- Aedes*, 63, 67, 68-69, 77, 78, 84, 108, 205, 242, 268, 276, 288, 294
- aegypti*, 66, 67, 68-69, 99, 223-231, 242, 243, 268, 281
- africanus*, 226, 229, 230, 242
- albifasciatus*, 91, 92
- albopictus*, 66, 68, 69, 77, 83, 110, 242, 281
- caballus*, 186, 294
- canadensis*, 77
- caspius*, 77, 294
- circumluteolus*, 186
- communis*, 77
- dalzieli*, 294
- dentatus*, 288
- dorsalis*, 89, 91
- furcifer-taylori*, 230, 242
- leucocelaenus*, 228
- lineatopennis*, 186, 295
- luteocephalus*, 230
- mcintoshii*, 294
- niveus*, 66, 67, 69
- normanensis*, 348
- ochraceus*, 294
- opok*, 230
- polynesiensis*, 348
- scapularis*, 122-123
- scutellaris*, 68
- serratus*, 122-123, 268, 285
- simpsoni*, 226, 229, 230
- sollicitans*, 81, 83, 98, 99
- taeniopus*, 81
- taeniorhynchus*, 84, 99, 129
- tremulus*, 348
- triseriatus*, 76, 77
- vexans*, 77, 83, 294, 347
- vigilax*, 348
- Aftas, 213, 214, 215
- Aftosa (véase Fiebre aftosa)
- Aftovirus, 140, 210
- Akodon*, 246-247
 - azarae*, 245, 246
 - obscurus*, 246
- Alagoas, virus, 201

- Alces (véase Cérvidos)
- Alces alces americana*, 77, 136
- Allodermanyssus sanguineus*, 40
- Allpahuayo, virus, 244
- Alopex lagopus*, 353, 357, 367
- Alouatta*, 226, 227, 229
 - seniculus insularis*, 284
- Alpacas, ectima contagioso, 71
- Alphavirus*, 80, 87, 94, 240, 275, 288, 346
- Amapari, virus, 244
- Amazona ochrocephala oratrix*, 169
- Amblyomma*
 - cajennense*, 19, 20
 - variegatum*, 230
- Amiloidosis infecciosa (véase Encefalopatías espongiiformes de los animales y del hombre)
- Anas platyrhynchos*, 336, 342
- Andes, virus, 189
- Anfibios
 - encefalitis equina del oeste, 91
 - fiebre Q, 25
- Animales domésticos
 - encefalitis
 - de Powassan, 115
 - del Valle de Murray, 133
 - japonesa, 107
 - primaveroestival rusa y centro-europea, 118, 119
 - encefalomiocarditis, 142
 - encefalopatías espongiiformes, 144
 - enfermedad
 - de Newcastle, 168-174
 - de la selva de Kyasanur, 177
 - vesicular del cerdo, 181
 - estomatitis vesicular, 201, 203, 206, 207
 - fiebre
 - aftosa, 212, 216, 218, 220
 - Chikungunya, 241
 - de Orungo, 288
 - de Sindbis, 289, 290
 - del Nilo occidental, 280, 281
 - del Valle del Rift, 291, 294, 296-297
 - hemorrágica
 - de Crimea-Congo, 254-256
 - de Omsk, 264
 - Q, 25-28, 29, 31

- gastroenteritis por rotavirus, 302
 infección por *Bartonella henselae*,
 34, 36
 influenza, 332, 335, 336, 342
 ixodo-rickettsiosis asiática, 38, 39
 poliartitis epidémica, 348
 rabia, 353, 357, 358, 362, 364, 368,
 370, 373
 tifus transmitido por pulgas, 51
- Animales de laboratorio
 coriomeningitis linfocítica, 60, 62, 64
 encefalopatías espongiiformes, 144,
 149, 153, 155
 enfermedad(es)
 de Wesselsbron, 186
 por virus Hanta, 188
 vesicular del cerdo, 181-182
 estomatitis vesicular, 203
 fiebre
 botonosa, 14
 del Valle del Rift, 294
 hemorrágica argentina, 248, 249
 Q, 29, 30
 ixodo-rickettsiosis asiática, 39
 rabia, 352, 354, 363, 368, 373, 376
 rickettsiosis vesiculosa, 41
 (véase también bajo cada especie)
- Animales silvestres
 dengue, 67
 encefalitis
 de Powassan, 114, 115
 equina del este, 83, 84, 85
 equina del oeste, 89, 90, 91
 equina venezolana, 98
 japonesa, 108, 109
 encefalomiocarditis, 140, 142
 encefalopatías espongiiformes, 149
 enfermedad
 de la selva de Kyasanur, 177
 de Wesselsbron, 185
 estomatitis vesicular, 202, 203, 205, 206
 fiebre
 aftosa, 215, 216, 218, 219
 amarilla, 230
 botonosa, 14
 Chikungunya, 242
 de Mayaro, 276
 de Orungo, 288, 289
 hemorrágica
 de Crimea-Congo, 254, 255
 de Omsk, 264
 maculosa de las Montañas
 Rocosas, 17, 20
 por el grupo C de Bunyavirus, 239
 Q, 25, 26, 28
 influenza, 332, 333, 335, 336, 339, 342
 ixodo-rickettsiosis asiática, 38-39
 poliartitis epidémica, 347, 348-349
 rabia, 357, 360, 362, 366-368, 374
 tifus
 de las malezas, 44, 45-46
 de Queensland, 48
 transmitido por pulgas, 51
 (véase también bajo cada especie)
Anopheles, 281, 288, 294
funestus, 240, 288
gambiae, 288
Anthomyiidae, 205
 Antílopes
 enfermedad crónica caquetizante de
 los ciervos, 149
 fiebre aftosa, 218
 rabia, 354
Aotus, 227
trivirgatus, 311, 312, 314, 317
 Apeu, virus, 238
Aphovirus, 210
Apodemus, 44
agrarius, 189, 191
agrarius coreae, 195
flavicollis, 189
speciosus, 188
sylvaticus, 60, 136, 392
 Araraquara, virus, 189
Ardea novaehollandiae, 133
 Ardillas
 encefalitis
 de California, 76-77
 de Powassan, 115
 enfermedad de la selva de Kyasanur,
 178
 fiebre
 de Colorado transmitida por garrapatas,
 235
 maculosa de las Montañas
 Rocosas, 20
 hepatitis víricas del hombre y de los
 primates no humanos, 310
 monkeypox, 399
 tifus zoonótico por *Rickettsia prowazekii*,
 54, 55-56
Arenavirus, 59, 60, 62, 244, 246, 251-
 252, 258, 265-267, 269, 270, 272
Argas arboreus, 281
Argasidae, 28, 177

- Armstrong, enfermedad de (*véase*
Coriomeningitis linfocítica)
- Artrópodos
clamidiosis zoonótica, 8
coriomeningitis linfocítica, 63
encefalitis
de Rocío, 122
del Valle de Murray, 133
equina del este, 83
encefalomiocarditis, 142
enfermedad
de Marburg, 166
de Wesselsbron, 184-186
estomatitis vesicular, 201-208
fiebre
amarilla, 228
de Ilheus, 267-268
del Nilo occidental, 278, 280
del Valle del Rift, 295
hemorrágica de Machupo, 260
por el grupo C de Bunyavirus,
237-239
Q, 28
ixodo-rickettsiosis asiática, 39
- Arvicola terrestris*, 34, 264
- Ateles*, 34, 264
- Aves
clamidiosis zoonótica, 3-9
encefalitis
de California, 77
de Rocío, 122-123
de San Luis, 124, 126-129
del Valle de Murray, 133-134
equina del este, 80-85
equina del oeste, 89-92
equina venezolana, 96, 98, 100
japonesa, 107, 108-110
primaveroestival rusa y centro-
europea, 119, 120
encefalomielitis ovina, 136
encefalomiocarditis, 140, 142
enfermedad
de la selva de Kyasanur, 177
de Newcastle, 168-174
de Wesselsbron, 184, 186
por virus Hanta, 188
fiebre
Chikungunya, 241
de Ilheus, 268
de Mayaro, 276
de Oropouche, 284-285
de Sindbis, 289
del Nilo occidental, 278, 279,
280-281
hemorrágica de Crimea-Congo,
255, 256
Q, 25, 26
gastroenteritis por rotavirus, 301
influenza, 330, 332, 334, 335-337,
338-339, 340-342
monkeypox, 398
tifus de las malezas, 46
- Aviar, clamidiosis (*véase* Clamidiosis
zoonótica)
- Avulavirus*, 168
- B**
- Babuinos (*véase* Monos)
- Balaenoptera acutorostrata*, 337
- Ballenas, influenza, 337, 339, 340
- Barmah Forest, virus, 289, 348
- Bartonella*
elizabethae, 34
henselae, 34-37
quintana, 34, 35
vinsonii, 34
- Bayou, virus, 189, 191
- Bear Canyon, virus, 244
- Bermejo, virus, 189
- Black Creek Canal, virus, 189, 191
- Boophilus*, 255
- Bovinos
clamidiosis zoonótica, 3, 7
encefalitis
de California, 77
del Valle de Murray, 133
equina venezolana, 97
japonesa, 107, 108, 109
primaveroestival rusa y centro-
europea, 117, 119
encefalomielitis
bovina, 3, 7
ovina, 136
encefalomiocarditis, 140, 141
encefalopatías espongiiformes, 148,
149-152, 155-156
enfermedad
de la selva de Kyasanur, 177-178
de Wesselsbron, 184, 185, 186
estomatitis
papular bovina, 199-201
vesicular, 202, 203-208

- fiebre
 aftosa, 214-220
 de Orungo, 287
 de Sindbis, 289
 del Nilo occidental, 279, 281
 del Valle del Rift, 291, 293-297
 hemorrágica de Crimea-Congo,
 254, 255
 Q, 24-26, 28-29
 gastroenteritis de los terneros, 299-
 306
 infección por vacuna antivariólica,
 327-328
 ixodo-rickettsiosis asiática, 39
 rabia, 353, 355, 359, 361-362, 364,
 368
 seudoviruela bovina, 388-390
 viruela bovina, 391-394
Bradypus tridactylus, 284
 Bruconha, virus, 237, 238
Bubalus bubalis, 396
 Búfalos
 de agua, 396
 fiebre
 aftosa, 216, 218
 del Valle del Rift, 291-292, 293
 hemorrágica de Crimea-Congo,
 254
 Buffalopox, 396
Bunyavirus, 74
 grupo C
 clasificación, 238
 fiebre por, 237-239
- C**
- Caballos (véase Equinos)
 Cabras (véase Caprinos)
 California, encefalitis de (véase
 Encefalitis de California)
Callimico goeldii, 62
Callithrix, 227
 argentata, 276
 jacchus, 249, 384
Callorhinus ursinus, 337
Calomys, 129, 247-248, 259-262
 callosus, 247, 259-262
 laucha, 189, 246-247
 musculus, 192, 246-247
 Camellos
 ectima contagioso, 71
 fiebre
 del Nilo occidental, 279
 del Valle del Rift, 291, 295
Canis latrans, 114
 Caprinos
 clamidiosis zoonótica, 6, 8
 ectima contagioso, 71, 72, 73
 encefalitis
 de Powassan, 115
 japonesa, 108
 primaveroestival rusa y centro-
 europea, 117-118, 119-120
 encefalomielitis ovina, 138
 encefalopatías espongiiformes de los
 animales y del hombre, 144,
 146-147, 155
 enfermedad de Wesselsbron, 185
 estomatitis vesicular, 203, 204
 fiebre
 aftosa, 214, 216, 217
 botonosa, 13
 del Valle del Rift, 291, 294
 hemorrágica de Crimea-Congo,
 254
 Q, 24-29
 rabia, 362
 scrapie, 144, 145-148, 149, 150, 151,
 152, 155, 156
 Caraparu, virus, 238
Cardiovirus, 140
 Carelia, fiebre de (véase Fiebre de
 Sindbis)
 Carneros (véase Ovinos)
 Carnívoros
 encefalopatías espongiiformes de los
 animales y del hombre, 148, 152
 estomatitis vesicular, 203
 fiebre aftosa, 215
 rabia, 364, 368, 372, 373
 (véase también bajo cada especie)
Cebus, 227, 229, 249, 268, 284, 285,
 321
Cercopithecus, 230, 241, 287
 aethiops, 164, 242, 320, 401
 Cerdos (véase Porcinos)
 Cervidae (véase Cérvidos)
 Cérvidos
 encefalitis
 de California, 77
 primaveroestival rusa y centro-
 europea, 118
 encefalomielitis ovina, 136
 enfermedad crónica caquetizante de
 los, 144, 149

- fiebre
 aftosa, 216
 de Colorado transmitida por garrapatas, 235
- Cervus*
 canadiensis, 149
 elaphus, 136
 elaphus nelsoni, 149
- Chacales, rabia, 354, 358, 362
- Chandipura, virus, 202, 204
- Chikungunya
 fiebre, 240-243
 virus, 240-243, 289, 346, 348
- Chimpancés
 encefalopatías espongiiformes de los animales y del hombre, 155
 enfermedad de Ebola, 160
 fiebre Chikungunya, 241
 hepatitis víricas del hombre y de los primates no humanos, 311-315
 herpes simple (tipo 1), 317
 sarampión, 384
 (véase también Monos y Primates no humanos)
- Chinchés, coriomeningitis linfocítica, 63
- Chlamydia*, 3-9
 pecorum, 3-5, 7, 8
 pneumoniae, 3, 4, 8
 psittaci, 3-8
 trachomatis, 3, 4, 8
- Chloropidae*, 205
- Choclo, virus, 189, 191
- Ciervos (véase Cérvidos)
- Citellus*, 235
 colombianus, 235
 erythrogeus, 264
 fulvus, 393
 lateralis, 235
- Clamidirosis
 zoonótica, 3-9
 ciclo de transmisión, figura, 7
- Clethrionomys glareolus*, 117-118, 189, 190, 195, 392
- Cobayos
 clamidirosis zoonótica, 9
 coriomeningitis linfocítica, 63, 64
 encefalitis equina venezolana, 100, 101
 enfermedad
 de Ebola, 162
 de Marburg, 165, 166
 vesicular del cerdo, 181
- fiebre
 aftosa, 214, 219, 220
 hemorrágica
 argentina, 248, 249
 de Crimea-Congo, 255
 maculosa de las Montañas Rocosas, 20
 Q, 30
 infección por vacuna antivariólica, 328
 ixodo-rickettsiosis asiática, 39
 tifus
 de Queensland, 49
 transmitido por pulgas, 50, 53
 (véase también Roedores)
- Cocal, virus, 201-202, 204
- Cochliomya hominivorax*, 72
- Colobus*, 230
 abyssinicus, 241
 guereza, 384, 385
- Colorado, fiebre de, transmitida por garrapatas (véase Fiebre de Colorado transmitida por garrapatas)
- Coltivirus*, 234
- Coluber*, 90
- Columba livia*, 280
- Columbia-SK (véase Encefalomiocarditis)
- Columbigallina*, 276
- Conejos
 encefalitis
 de California, 76
 de Powassan, 115
 enfermedad de Ebola, 161
 fiebre
 amarilla, 231
 maculosa de las Montañas Rocosas, 17, 19-20
 gastroenteritis por rotavirus, 303
 herpesvirus simiae, 324
 infección por vacuna antivariólica, 328
 rabia, 375
 seudoviruela bovina, 390, 394
 viruelas de los monos, 397
- Conjuntivitis de Newcastle (véase Enfermedad de Newcastle)
- Coquilletidia*
 perturbans, 83
 venezuelensis, 285
- Corderos (véase Ovinos)

Coriomeningitis linfocítica, 59-64
 ciclo de transmisión, figura, 63
 Cormoranes, enfermedad de Newcastle,
 169
Corvus
brachyrhynchos, 173, 281
corone, 281
corone sardonius, 280
Coxiella, 12
burnetii, 12, 13
 Coyotes
 encefalitis de Powassan, 114
 rabia, 362
 Creutzfeldt-Jakob, enfermedad de, 144,
 148, 151, 152, 154-156
Crocida, 354
Cryptosporidium, 303
Ctenocephalides felis, 51, 52, 53
 Cucarachas, coriomeningitis linfocítica, 63
 Cuervos
 enfermedad de Newcastle, 172
 fiebre del Nilo occidental, 280, 281
 Culebras (véase Ofidios)
Culex, 100, 109, 129, 238, 239, 276,
 280-281, 282
aikenii, 98
annulirostris, 133, 134, 348
cedecei, 98
delponteii, 95
dummi, 84
fuscocephala, 108
gelidus, 108
(Melanoconion), 98, 99
(Melanoconion) sacchettiae, 237
(Melanoconion) vomerifer, 238
melanura, 85
molestus, 281
nigripalpus, 84, 128, 130
ocossa, 91
opisthopus, 98
panacossa, 84
perexiguus, 294
perfuscus, 288
pipiens, 127, 129, 281, 294
pipiens pallens, 110
pipiens poecilipes, 294
pipiens quinquefasciatus, 128
portesi, 98, 238
pseudovishnui, 290
quinquefasciatus, 127, 129, 130, 286
salinarius, 127, 129, 281
taeniopus, 81, 84
tarsalis, 89-92, 99, 127, 128, 129, 130

theileri, 294
tritaeniorhynchus, 108-110, 242,
 279, 281
univittatus, 281, 290
vishuni, 108, 281
Culicoides, 63, 285, 294, 354, 355
paraensis, 285
variipennis, 205
Culiseta
inornata, 77, 91
melanura, 80, 83-84, 91
morsitans, 83
 Cupixi, virus, 244

D

Dengue, 66-69, 223, 225, 234, 265
Dermacentor, 39, 115, 119, 234, 235,
 255
andersoni, 17, 18-19, 115, 234, 235-
 236
marginatus, 38, 39, 256
nuttalli, 39
pictus, 264
variabilis, 17, 18-20
Dermacentroxenus
conorii (véase *Rickettsia conorii*)
murinus (véase *Rickettsia akari*)
rickettsii (véase *Rickettsia rickettsii*)
sibericus (véase *Rickettsia siberica*)
 Dermatitis pustular contagiosa (véase
 Ectima contagioso)
 Derrame pleural (véase Influenza)
Desmodillus, 186
Desmodus rotundus, 353, 359
Diaemus youngi, 359
 Diarrea neonatal
 de ratones lactantes (véase
 Gastroenteritis por rotavirus)
 de terneras (véase Gastroenteritis por
 rotavirus)
Didelphis marsupialis, 85, 115
Diphylia ecaudata, 359
 Dobrava Belgrado, virus, 189, 190, 191,
 193
Dromaius novaehollandiae, 83
 Dromedarios (véase Camellos)

E

Ebola, enfermedad de, 159-162
 Ectima contagioso, 71-73, 200
 ciclo de transmisión, figura, 72

- Egretta*, 108
Ehrlichia canis, 12
Ehrlichieae, 12
 Elefantes
 encefalomiocarditis, 140
 fiebre aftosa, 215
 viruela bovina, 392, 393
 Emús, encefalitis equina del este, 83
 Encefalitis
 de Australia (*véase* Encefalitis del Valle de Murray)
 de California, 74-78, 88
 de Powassan, 114-116
 de Rocío, 122-123, 132, 278
 de San Luis, 80, 88, 124-130
 probable ciclo del virus, figura, 127
 del Valle de Murray, 132-134
 probable ciclo de transmisión, figura, 76
 equina del este, 80-86, 100
 ciclo de transmisión del virus, figura, 84
 equina del oeste, 80, 87-92, 100, 126
 ciclo de transmisión del virus, figura, 90
 equina venezolana, 81, 90, 94-103
 ciclo epizootémico y ciclo silvestre enzoótico, figuras, 98, 99
 japonesa, 106-111, 133
 ciclo de transmisión, figura, 109
 LaCrosse (*véase* Encefalitis de California)
 letárgica tipo C (*véase* Encefalitis de San Luis)
 por virus del grupo B transmitida por garrapatas (*véase* Encefalitis primaveraoestival rusa y centro-europea)
 ciclo de transmisión, figura, 115
 primaveraoestival del Lejano Oriente (*véase* Encefalitis primaveraoestival rusa y centro-europea)
 primaveraoestival rusa y centro-europea, 117-120
 ciclo de transmisión, figura, 119
 venezolana (*véase* Encefalitis equina venezolana)
 Encefalomielititis
 bovina, 6
 equina del este (*véase* Encefalitis equina del este)
 equina del oeste (*véase* Encefalitis equina del oeste)
 equina venezolana (*véase* Encefalitis equina venezolana)
 infecciosa de los ovinos (*véase* Encefalomielititis ovina)
 ovina, 135-138
 ciclo de transmisión, figura, 137
 Encefalomiocarditis, 140-143
 Encefalopatías espongiiformes (*también* degenerativas por virus lentos, y subagudas), 144-156
 de los animales, 144-153
 bovina, 144, 146, 149-152
 crónica caquetizante de los ciervos, 144, 149
 en otras especies del Reino Unido, 152-153
 scrapie, 144, 145-148, 149, 150, 151, 152, 155, 156
 transmisible de los visones, 148-149
 del hombre, 153-156
 enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, 144, 148, 151, 152, 154-156
 kuru, 153-154
 síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, 156
 Enfermedad(es)
 Columbia-SK (*véase* Encefalomiocarditis)
 crónica caquetizante de los ciervos, 144, 149
 de Armstrong (*véase* Coriomeningitis linfocítica)
 de Creutzfeldt-Jakob, 144, 148, 151, 152, 154-156
 de Ebola, 159-162, 165
 de Junín (*véase* Fiebre hemorrágica argentina)
 de la selva de Kyasanur, 176-179
 de las vacas locas (*véase* Encefalopatía espongiiforme bovina)
 de los monos verdes (*véase* Enfermedad de Marburg)
 de Marburg, 164-166
 de Newcastle, 168-174
 ciclo de transmisión, figura, 172
 de Tsutsugamushi (*véase* Tifus de las malezas)
 de Wesselsbron, 184-186, 296

- por virus Hanta, 187-196 (*véase también* Hantavirus)
- priónicas (*véase* Encefalopatías espongiiformes de los animales y del hombre)
- símica B (*véase* *Herpesvirus simiae*)
- vesicular del cerdo, 180-183
- X de Australia (*véase* Encefalitis del Valle de Murray)
- Enteritis por rotavirus (*véase* Gastroenteritis por rotavirus)
- Enterovirus*, 140, 180, 310
- Eptesicus serotinus*, 358
- Equinos
- encefalitis
- de California, 77
- de San Luis, 125, 126
- del Valle de Murray, 133
- equina del este, 81-86
- equina del oeste, 87-92
- equina venezolana, 94-103
- japonesa, 107, 108, 109, 111
- encefalomielitis ovina, 136
- encefalomiocarditis, 140
- enfermedad de Wesselsbron, 185
- estomatitis vesicular, 202, 203, 204, 205, 206, 207
- fiebre
- aftosa, 219
- de Sindbis, 289
- del Nilo occidental, 278, 279, 280, 281
- hemorrágica de Crimea-Congo, 254
- gastroenteritis por rotavirus, 299, 300, 301, 303
- influenza, 330, 332, 334-335, 338, 343
- ixodo-rickettsiosis asiática, 39
- poliartritis epidémica, 347, 348
- rabia, 355, 377
- Eretmapodites*, 294
- Erinaceus*
- albiventris*, 256
- europaeus*, 216
- Erizos
- encefalitis primaveroestival rusa y centroeuropea, 119
- fiebre
- aftosa, 216
- hemorrágica de Crimea-Congo, 254-256
- Erythrocebus patas*, 230
- Escherichia coli*, 302, 303, 304, 378
- Estomatitis
- granulosa (*véase* Estomatitis papular bovina)
- papular bovina, 71, 199-201, 388
- proliferante (*véase* Estomatitis papular bovina)
- pustular contagiosa (*véase* Ectima contagioso)
- vesicular, 200, 201-208
- Eumeces latiscutatus*, 110
- Eutamias*
- amoenus*, 235
- minimus*, 235
- Exantema
- del cerdo, 182, 219
- epidémico (*véase* Poliartritis epidémica)

F

- Faisanes
- encefalitis equina del este, 81, 83, 84
- enfermedad de Newcastle, 173
- Faringitis (*véase* Influenza)
- Félicos, viruela bovina, 392
- Fiebre
- aftosa, 140, 180, 181, 182, 183, 200, 203, 204, 207, 210-220
- amarilla, 223-232
- selvática, en las Américas, ciclo de transmisión, figura, 229
- botonosa, 12-15, 38, 48
- Chikungunya, 240-243
- de Carelia (*véase* Fiebre de Sindbis)
- de Colorado transmitida por garrapatas, 234-236
- ciclo del virus, figura, 235
- de Ilheus, 267-268
- de Indiana (*véase* Estomatitis vesicular)
- de Kew Garden (*véase* Rickettsiosis vesiculosa)
- de la estomatitis vesicular (*véase* Estomatitis vesicular)
- de Lassa, 269-273
- de leche bifásica (*véase* Encefalitis primaveroestival rusa y centroeuropea)
- de los loros (*véase* Clamidiosis zoonótica)
- de los mataderos (*véase* Fiebre Q)

- de Marsella (*véase* Fiebre botonosa)
- de Mayaro, 241, 275-277
- de montaña (*véase* Fiebre de Colorado transmitida por garrapatas)
- de Ockelbo (*véase* Fiebre de Sindbis)
- de Oropouche, 283-286
posible circulación del virus,
figura, 285
- de Orungo, 287-288
- de Sindbis, 288-290
- de Songo (*véase* enfermedades causadas por virus Hanta)
- de tres días (*véase* Encefalomiocarditis)
- de Uruma (*véase* Fiebre de Mayaro)
- de Wesselsbron (*véase* Enfermedad de Wesselsbron)
- del Congo (*véase* Fiebre hemorrágica de Crimea-Congo)
- del dengue/dengue hemorrágico (*véase* Dengue)
- del Nilo occidental, 278-282
ciclo de transmisión, figura, 280
- del Río Ross (*véase* Poliartitis epidémica)
- del Valle del Rift, 185, 186, 290-297
- equina venezolana (*véase* Encefalitis equina venezolana)
- equina venezolana (*véase* Encefalitis equina venezolana)
- exantemática, del Mediterráneo (*véase* Fiebre botonosa)
- hemorrágica
africana (*véase* Enfermedad de Ebola, Enfermedad de Marburg)
- argentina, 60, 244-249
probable ciclo del virus Junín,
figura, 247
- boliviana (*véase* Fiebre hemorrágica de Machupo)
- brasileña, 251-252
- con síndrome renal (*véase* Enfermedades causadas por virus Hanta)
- coreana (*véase* Enfermedades causadas por virus Hanta)
- de Asia Central (*véase* Fiebre hemorrágica de Crimea-Congo)
- de Chikungunya (*véase* Fiebre Chikungunya)
- de Crimea-Congo, 253-257
- de Ebola (*véase* Enfermedad de Ebola)
- de Junín (*véase* Fiebre hemorrágica argentina)
- de los Balcanes (*véase* Enfermedades causadas por virus Hanta)
- de Machupo, 258-262
ciclo de transmisión, figura, 261
- de Omsk, 263-265
- epidémica (*véase* Enfermedades causadas por virus Hanta)
- rusa (*véase* Enfermedades causadas por virus Hanta)
- venezolana, 265-267
- maculosa de las Montañas Rocosas, 15, 16-21
ciclo de transmisión en EUA y América Latina, figuras, 19
- por el grupo C de Bunyavirus, 237-239
ciclo de transmisión, figura, 239
- clasificación, cuadro, 238
- Q, 23-31
ciclos silvestre y doméstico de transmisión, figuras, 28, 29
- urliana (*véase* Parotiditis infecciosa)
- Filovirus*, 159, 160, 164
- Flaviviridae, 66, 96, 106, 114, 117, 122, 124, 132, 135, 176, 184, 223, 263, 267, 278
- Flavivirus*, 66, 69, 106, 114, 117, 122, 124, 130, 132, 133, 135, 138, 176, 178, 184, 185, 223, 225, 263, 267, 278, 279, 310
- Flexal, virus, 244
- Focas
influenza, 337, 338, 340, 341
- parapoxvirus de las, 391
- rabia, 353
- seudoviruela bovina, 388
- Funisciurus anerythrus*, 399
- G**
- Galago*, 230
- Gallinas
encefalitis de San Luis, 128
- enfermedad de Newcastle, 171
- Gallos, enfermedad de Newcastle, 172
- Gamaso-rickettsiosis variceliformis (*véase* Rickettsiosis vesiculosa)
- Gansos
clamidiosis zoonótica, 8
- encefalitis de San Luis, 128
- enfermedad de Newcastle, 170, 173

- Garrapatas
 encefalitis
 de Powassan, 114-116
 primaveroestival rusa y centro-europea, 117-120
 encefalomielititis ovina, 135-138
 encefalomiocarditis, 142
 enfermedad de la selva de Kyasanur, 176-179
 fiebre
 amarilla, 230
 botonosa, 12-15
 de Colorado transmitida por, 234-236
 del Nilo occidental, 281
 hemorrágica
 Crimea-Congo, 253-257
 de Omsk, 263
 maculosa de las Montañas Rocosas, 16-21
 Q, 23, 28
 ixodo-rickettsiosis asiática, 38-39
 tífus transmitido por (*véase* Fiebre botonosa, Fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, Ixodo rickettsiosis asiática, Tífus de Queensland)
- Gastroenteritis por rotavirus, 299-306
- Gatos
 clamidiosis zoonótica, 5, 6, 7, 8
 encefalitis de Powassan, 114
 encefalopatía esponjiforme, 152, 155, 156
 fiebre
 del Valle del Rift, 293
 Q, 25, 26
 gastroenteritis por rotavirus, 300
 infección por *Bartonella henselae*, 34-37
 influenza, 337
 neumonitis, 5, 8
 rabia, 352, 354, 355, 356, 361, 364, 365, 370-372, 373, 374, 375, 377
 tífus transmitido por pulgas, 51, 53
 viruela bovina, 392-394
- Gerstmann-Sträussler-Scheinker, síndrome de, 144, 156
- Glosopeda (*véase* Fiebre aftosa)
- Gorriones, enfermedad de Newcastle, 89, 127-128, 129, 172, 281
- Gripe (*véase* Influenza)
- Gripón (*véase* Fiebre hemorrágica argentina)
- Grupo C de Bunyavirus, fiebre por el, 237-240
- Guanarito, virus, 224
- H**
- Haemagogus*, 224, 228-230, 276
janthinomys, 228, 276
spegazzini, 228
- Haemaphysalis*, 39, 177
concinna, 39, 119
japonica douglasi, 119
leachi, 14
leporispalustris, 19, 50
longicornis, 115
spinigera, 176, 177-178
turturis, 177
- Haemophilus influenzae*, 133
- Halichoerus grypus*, 391
- Hámsters
 coriomeningitis linfocítica, 60, 61, 62, 63, 64
 encefalitis primaveroestival rusa y centroeuropea, 120
 encefalomiocarditis, 142
 encefalopatía transmisible de los visones, 149
 estomatitis vesicular, 206
 fiebre
 amarilla, 231
 de Oropouche, 285, 286
 del Valle del Rift, 295
 hemorrágica de Machupo, 262
 infección por vacuna antivariólica, 328
 ixodo-rickettsiosis asiática, 39
 rabia, 355, 363
 scrapie, 148
- Hantaan, virus, enfermedad por (*véase* Enfermedades causadas por virus Hanta)
- Hanta, virus (*véase* Enfermedades causadas por virus Hanta)
- Hantavirus, enfermedades causadas por, 187-196
 características clínicas de la fiebre hemorrágica con síndrome renal y del síndrome pulmonar, cuadro, 193
 casos de síndrome pulmonar en América del Sur, cuadro, 192
 miembros del género asociados con enfermedad humana, cuadro, 189
- Heliosciurus rufobrachium*, 399

Hemiechinus auritus, 256
 Hepadnaviridae, 310
 Hepatitis
 aguda (véase Hepatitis víricas del hombre y de los primates no humanos)
 enzoótica (véase Fiebre del Valle del Rift)
 epidémica (véase Hepatitis víricas del hombre y de los primates no humanos)
 víricas A, B, C, D y E (véase Hepatitis víricas del hombre y de los primates no humanos)
 Hepatitis víricas del hombre y de los primates no humanos)
 víricas del hombre y de los primates no humanos, 310-315
 probable ciclo de transmisión, figura, 313
 Herpes simple (tipo 1), 316-319
Herpestes auropunctatus, 358
Herpesvirus
 B (véase *Herpesvirus simiae*)
 hominis (véase Herpes simple [tipo 1])
 humanos (tipos 1 y 2) (véase Herpes simple [tipo 1])
 simiae, 317, 318, 319-324
 modo de transmisión, figura, 322
 Hidrofobia (véase Rabia)
 Hurones
 enfermedad crónica caquetizante de los ciervos, 144, 149
 influenza, 337
Hyalomma, 254, 255, 256
 impalatum, 256
 marginatum, 254
 marginatum, 255, 256
 truncatum, 256
Hylobates lar, 317

I

Ictericia epidémica (véase Hepatitis vírica del hombre y de los primates no humanos)
Icterus spurious, 276
 Ilheus, fiebre de, 267
 Indiana,
 fiebre (véase Estomatitis vesicular) virus, 201-202
 Infección(ones) por
 Bartonella henselae, 34-37

Chlamydia psittaci, 3-9
Coxiella burnetii, 23-31
 vacuna antivariólica, 325-328
 virus B (véase *Herpesvirus simiae*)
 virus CML, 59-64
 virus MM (véase Encefalomiocarditis)
 Influenza, 61, 96, 118, 126, 136, 170, 203, 204, 329-343
 balcánica (véase Fiebre Q)
 Inkoo, virus, 75
 Insectívoros
 enfermedad de la selva de Kyasanur, 177
 rabia, 353, 355, 358, 359, 367
 tifus de las malezas, 45, 46
 viruela bovina, 392
 Itaqui, virus, 238
Ixodes, 115, 119, 177
 cookei, 115
 cornuatus, 49
 holocyclus, 49
 marxi, 115
 ovatus, 117
 persulcatus, 117, 119
 ricinus, 118, 119, 136, 137, 234
 spinipalpis, 115
 tasmani, 49
Ixodidae, 18, 28
 Ixodo-rickettsiosis asiática, 38-39, 48

J

Jamestown Canyon, virus, 74, 75, 77
 Jirafas, fiebre hemorrágica de Crimea-Congo, 254
 Junín
 fiebre hemorrágica de (véase Fiebre hemorrágica argentina)
 virus, 60, 244, 246, 247, 252

K

Kinkajúes, fiebre amarilla, 229
 Kuru, 144, 153-154
 Kyasanur, enfermedad de la selva de, 177-178

L

LaCrosse,
 encefalitis (véase Encefalitis de California)

virus, 74, 76, 77
 Lagartos, encefalitis japonesa, 110
 Lagomorfos
 encefalitis de California, 76
 fiebre
 maculosa de las Montañas
 Rocosas, 19
 Q, 28
 rabia, 358, 364
Lagopus lagopus scoticus, 136, 137
 Laguna Negra, virus, 189
 Lassa, fiebre de, 269-273
 Latino, virus, 244
 Lechiguanas, virus, 189
 Lechones (véase Porcinos)
 Lepóridos
 encefalitis de Powassan, 115
 fiebre de Colorado transmitida por
 garrapatas, 236
 (véase también Conejos, Liebres)
Leptotrombidium, 43-46
 akamushi, 45
 arenicola, 45
 deliense, 45
 fletcheri, 45
 pallidum, 45
 pavlovsky, 45
Lepus
 americanus, 77, 236
 californicus, 236
 capensis, 256
 europaeus, 256
 Liebres
 fiebre hemorrágica de Crimea-Congo,
 254, 255, 256
Liponyssoides sanguineus, 40-42
 Lirones, encefalitis primaveroestival
 rusa y centro-europea, 119
 Lisa (véase Rabia)
 Lobos, rabia, 358, 362
 Loros
 clamidiosis zoonótica, 3, 9
 fiebre de los (véase Clamidiosis zoo-
 nótica)
 Louping ill (véase Encefalomiелitis
 ovina)
Lutzomyia, 202
 longipalpis, 202
 shannoni, 206
 trapidoi, 205
Lyssavirus, 351, 354

M

Macaca, 178, 228, 320, 321, 322, 324
 arctoides, 320
 cyclopis, 320
 fascicularis, 312, 320, 321, 322, 384
 fuscata, 320, 401
 irus, 320
 mulatta, 320, 321, 322, 384
 radiata, 176, 177, 178, 320
 Machupo
 fiebre hemorrágica de, 258-262
 virus, 244, 247, 249, 252, 258, 260-
 262
 Madrid, virus, 238
 Mal
 de O'Higgins (véase Fiebre hemorrá-
 gica argentina)
 de los rastrojos (véase Fiebre hemo-
 rrágica argentina)
 del brinco (véase Encefalomiелitis
 ovina)
 Mamíferos
 clamidiosis zoonótica, 3-7
 encefalitis
 de California, 76
 de Rocío, 123
 de San Luis, 126, 129
 del Valle de Murray, 133, 134
 equina del oeste, 90, 91
 japonesa, 110
 primaveroestival rusa y centro-
 europea, 117, 119
 encefalomiелitis ovina, 136, 137
 encefalomiocarditis, 142
 enfermedad(es)
 de Ebola, 161
 de la selva de Kyasanur, 177, 178
 de Wesselsbron, 184
 por virus Hanta, 187
 fiebre
 aftosa, 219
 amarilla, 229
 Chikungunya, 240
 de Colorado transmitida por garrap-
 patas, 235, 236
 de Ilheus, 268
 de Mayaro, 276
 de Oropouche, 285
 del Nilo occidental, 278, 280, 281
 hemorrágica
 Crimea-Congo, 256

- de Omsk, 264
 - maculosa de las Montañas Rocosas, 17, 18
 - gastroenteritis por rotavirus, 301
 - influenza, 330, 332, 335, 340, 342
 - ixodo-rickettsiosis asiática, 38, 39
 - monkeypox, 398
 - poliartritis epidémica, 347
 - rabia, 353, 354, 356, 358, 362, 365, 366, 367, 368
 - tifus
 - de las malezas, 43, 44, 46
 - de Queensland, 48
- (véase también bajo cada especie)
- Mangostas
 - encefalomiocarditis, 140
 - rabia, 358, 362, 367, 373
- Mansonia*, 401
 - indubitans*, 99
 - tittilans*, 99, 129, 276
 - uniformis*, 354
- Mapaches
 - encefalitis de Powassan, 114
 - encefalomiocarditis, 140
 - rabia, 354, 358, 362, 367, 373
- Marburg, virus, 159, 160, 164-166
 - enfermedad por, 164-166
- Marituba, virus, 238
- Marmosetas
 - coriomeningitis linfocítica, 62
 - fiebre
 - amarilla, 227
 - de Mayaro, 275, 276
 - hemorrágica argentina, 249
 - hepatitis víricas del hombre y de los primates no humanos, 312-313
 - herpesvirus simiae*, 321
 - sarampión, 384, 386
- Marmota monax*, 115, 358
- Marmotas
 - encefalitis de Powassan, 115
 - rabia, 358
- Marsupiales
 - encefalitis
 - de Rocío, 122
 - del Valle de Murray, 133
 - equina del este, 84
 - equina venezolana, 98, 99
 - fiebre
 - amarilla, 229
 - por el grupo C de Bunyavirus, 238, 239
- Q, 27, 28
 - poliartritis epidémica, 348
 - tifus de Queensland transmitido por garrapatas, 48, 49
- Mastomys natalensis*, 269, 271, 272
- Mayaro, fiebre de, 241, 275-277
 - virus, 240, 275, 289, 346, 348
- Melanoconion*, 98 (véase también *Culex*)
- Meningo-encefalomielitis (véase Encefalomiocarditis)
- Meningoencefalitis bifásica (véase Encefalitis primaveraestival rusa y centroeuropea)
- Mephitis mephitis*, 114, 366
- Mesocricetus auratus*, 61
- Microtus*, 44
 - fortis pelliceus*, 40
 - montebelli*, 187-190
 - oeconomus*, 264, 393
- Mofetas
 - rabia, 353, 362, 364, 366-367
- (véase también Zorrinos)
- Monkeypox
 - virus, 325, 397-400
- Monos
 - dengue, 66, 67, 68-69
 - encefalitis
 - de San Luis, 124, 129
 - japonesa, 111
 - encefalomiocarditis, 140, 141
 - enfermedad
 - crónica caquectizante de los ciervos, 149
 - de Creutzfeldt-Jakob, 155-156
 - de Ebola, 161, 162
 - de la selva de Kyasanur, 176-178
 - de Marburg, 164-166
 - estomatitis vesicular, 205
 - fiebre
 - amarilla, 223, 226-231
 - Chikungunya, 241, 242
 - de Ilheus, 268
 - de Mayaro, 276
 - de Oropouche, 284-285
 - del Valle del Rift, 293
 - hemorrágica argentina, 249
 - gastroenteritis por rotavirus, 300, 305
 - hepatitis víricas del hombre y de los primates no humanos, 310, 311-314, 317-319
 - herpes simple (tipo 1), 317-319

- Herpesvirus simiae*, 320-324
 infección por vacuna antivariólica, 328
 rabia, 355
 sarampión, 384, 385-387
 tanapox, 400-402
 verdes, enfermedad de los (*véase*
 Enfermedad de Marburg)
 viruela de los bovinos, 391
 viruelas de los, 396-402
 (*véase también* Primates no humanos)
- Montañas Rocosas, fiebre maculosa de
 las, 15, 16-21
- Morbilli (*véase* Sarampión)
- Mosquitos
 coriomeningitis linfocítica, 63
 dengue, 66-69
 encefalitis
 de California, 76-78
 de Rocío, 122-123
 de San Luis, 127-130
 del Valle de Murray, 132-134
 equina del este, 80-86
 equina del oeste, 87-92
 equina venezolana, 94, 95, 97,
 98-103
 japonesa, 107, 108-111
 encefaliomiocarditis, 142
 enfermedad de Wesselsbron, 184,
 185, 186
 estomatitis vesicular, 205
 fiebre
 amarilla, 223-232
 Chikungunya, 240, 242-243
 de Ilheus, 268
 de Mayaro, 275-277
 de Oropouche, 285-286
 de Sindbis, 288-290
 del Nilo occidental, 279-282
 del Valle del Rift, 290-291, 294-
 295, 297
 por el grupo C de Bunyavirus,
 237-239
 poliartritis epidémica, 347-350
 rabia, 354, 355
 viruelas de los monos, 401
- Murciélagos
 encefalitis
 de San Luis, 126, 129
 japonesa, 110
 primaveraoestival rusa y centro-
 europea, 119
 enfermedad de la selva de Kyasanur,
 177, 178
 estomatitis vesicular, 203
 fiebre
 Chikungunya, 241, 242
 del Nilo occidental, 279
 por el grupo C de Bunyavirus, 238
 rabia, 353, 354, 358-360, 361-362,
 363, 364, 366, 367-368, 372, 373
 (*véase también* Vampiros)
- Múridos (*véase* Ratas y Ratones)
- Murray, encefalitis del Valle de, 132-134
- Murutucu, virus, 238
- Mus musculus*, 40, 59, 60, 129
- Musarañas
 enfermedad de la selva de Kyasanur,
 178
 fiebre hemorrágica de Omsk, 317
 herpes simple (tipo 1), 317
 rabia, 354
 tifus de las malezas, 44
- Musca*
autumnalis, 205
domestica, 205
- Musmones, scrapie, 146
- Mustela vison*, 149
- Mustélidos, encefalitis de Powassan, 115
- Myotis*, 354, 358
- N**
- Nairovirus, 253
- Nectomys*, 276
- Nefropatía epidémica (*véase* Enferme-
 dades causadas por virus Hanta)
- Nefroso-nefritis hemorrágica (*véase*
 Enfermedades causadas por virus
 Hanta)
- Nepuyo, virus, 238
- Neumoencefalitis (*véase* Enfermedad
 de Newcastle)
- Neumonitis, 3, 5, 8, 26, 44
- Neumorrickettsiosis (*véase* Fiebre Q)
- New Jersey, virus, 202, 206
- New York, virus, 189
- Newcastle, conjuntivitis de (*véase*
 Enfermedad de Newcastle)
- Nilo occidental,
 fiebre del Nilo occidental, 278-282
 virus, 106, 111, 124, 132, 178, 223, 278
- Nódulos de los ordeñadores (*véase*
 Seudoviruela bovina)
- Nuevo Mundo, fiebre maculosa del
 (*véase* Fiebre maculosa de las
 Montañas Rocosas)

Nyctereutes procyonoides, 354

Nycticorax nycticorax, 108

O

Ockelbo

fiebre de (véase Fiebre de Sindbis)
virus, 289

Odocoileus

hemonius hemonius, 149

virginianus, 77

Ofidios, encefalitis equina del oeste,
90-91

Oligoryzomys,

chacoensis, 189

flavescens, 189

fulvescens, 189

longicaudatus, 189

Olingos, 229

Oliveros, virus, 244

Omsk

fiebre hemorrágica de, 263-265
virus, 117, 253

Ondatra zibethicus, 264

Ónyong-nyong, virus y enfermedad,
240, 241, 243, 289, 346, 348

Oran, virus, 189

Orbivirus, 234, 287, 299

Ordeñadores, nódulos de los (véase
Seudoviruela bovina)

Oriboca, virus, 238

Ornithorhynchus chiropterphila, 177

Ornitosis (véase Clamidiosis zoonótica)

Oropouche, virus, enfermedad por
(véase Fiebre de Oropouche)

Orthopoxvirus, 325, 388, 391, 392, 393,
396-398

Orthoreovirus, 299

Orungo, fiebre de, 287-288

Oryzomys, 98, 202, 238, 266, 276
capito, 238

nigripes, 246

palustris, 189

Ovejas (véase Ovinos)

Ovinos

clamidiosis zoonótica, 3, 6, 7, 8
ectima contagioso, 71, 72, 73
encefalitis

de Powassan, 115

japonesa, 108

primaveroestival rusa y centro-
europea, 118, 119, 120

encefalopatía

espongiforme bovina, 144, 150-
152

transmisible de los visones, 148-
149

encefalomielitis ovina, 135-138

enfermedad

crónica caquetizante de los
ciervos, 144, 149

de Creutzfeldt-Jakob, 155-156

de Wesselsbron, 184-186

vesicular del cerdo, 181

estomatitis vesicular, 204

fiebre

aftosa, 214, 216, 217, 220

botonosa, 13

de Orungo, 287, 288

de Sindbis, 289

del Nilo occidental, 281

del Valle del Rift, 291-297

hemorrágica de Crimea-Congo,
254-255

Q, 24-29

gastroenteritis por rotavirus, 303

rabia, 355, 361-362

scrapie, 146-148

Ovis musimon, 146

P

Pájaros

clamidiosis zoonótica, 9

encefalitis

de Rocío, 122

de San Luis, 127-129

equina del este, 83-84

equina del oeste, 89-90, 92

enfermedad

de la selva de Kyasanur, 178

de Newcastle, 170, 172

Palomas

clamidiosis zoonótica, 4, 5, 7, 8

encefalitis de San Luis, 127-128

enfermedad de Newcastle, 169, 170,
173

fiebre del Nilo occidental, 280, 281

Pan

paniscus, 317

troglodytes, 317

Papagayos, enfermedad de Newcastle,
169

Papio, 229, 230, 320, 384

cynocephalus, 311

- doguera*, 241
ursinus, 241, 242, 311
 Parainfluenza, 168
 Paramixovirus I (véase Enfermedad de Newcastle)
 Paraná, virus, 144
 Paraplejía enzoótica ovina (véase Scrapie)
Parapoxvirus, 71, 199, 388, 390, 391 de las focas, 391
 Paravaccinia (véase Seudoviruela bovina)
 Paravacuna (véase Seudoviruela bovina)
Passer domesticus, 128, 172, 281
 Patos
 clamidiosis zoonótica, 4-5, 7, 8
 encefalitis
 equina del este, 81, 83
 japonesa, 107
 enfermedad de Newcastle, 169, 170, 173
 hepatitis víricas del hombre y de los primates no humanos, 310
 influenza, 332, 333, 335, 336, 339, 340, 341-342
 Pavos
 clamidiosis zoonótica, 4, 5, 7, 8, 9
 encefalitis equina del este, 81, 85
 enfermedad de Newcastle, 169, 170, 171
 gastroenteritis por rotavirus, 300
 influenza, 334, 335, 336-337, 338-339, 340, 341
Pediculus humanus, 34, 54
Pelecanus erythrorhynchos, 169
 Pelícanos, enfermedad de Newcastle, 169
 Perezosos
 encefalitis de San Luis, 129
 fiebre
 de Oropouche, 284-285
 por el grupo C de Bunyavirus, 238
Peromyscus, 98
 leucopus, 189
 maniculatus, 189
 Perros
 ectima contagioso, 71
 encefalitis
 de Powassan, 114, 115
 del Valle de Murray, 133
 equina venezolana, 97
 primaveroestival rusa y centro-europea, 118
 fiebre
 aftosa, 217
 botonosa, 13, 14, 15
 del Nilo occidental, 279
 del Valle del Rift, 293
 maculosa de las Montañas Rocosas, 17-21
 gastroenteritis por rotavirus, 300
 influenza, 330, 333, 337, 340
 ixodo-rickettsiosis asiática, 39
 rabia, 352-357, 359-372, 374-375
 tifus de Queensland transmitido por garrapatas, 48-49
 Peste loca (véase Encefalitis equina venezolana)
Phalacrocorax auritus, 169
Phlebovirus, 290
Phoca vitulina, 337
 Pichindé, virus, 244, 252
 Picornaviridae, 140, 180, 210, 310
 Picornavirus, 310
 Piojos
 coriomeningitis linfocítica, 63
 tifus zoonótico por *Rickettsia prowazekii*, 54, 55
Pipistrellus pipistrellus, 358
 Pirital, virus, 244
Pituophis, 90
 Pleural, derrame (véase Influenza)
 Poliartitis epidémica, 346-350
 Pollos
 clamidiosis zoonótica, 5, 7
 encefalitis de San Luis, 129, 130
 enfermedad de Newcastle, 169, 170, 173
 gastroenteritis por rotavirus, 300
 influenza, 335, 336, 337
Polyplax spinulosa, 52
 Porcinos
 encefalitis
 de California, 77
 del Valle de Murray, 134
 equina venezolana, 97
 japonesa, 107-111
 encefalomiocarditis, 140-141
 enfermedad
 de Wesselsbron, 185
 vesicular del cerdo, 180, 183
 estomatitis vesicular, 204
 exantema de los, 182, 219

- fiebre
 aftosa, 214, 215, 217
 hemorrágica de Crimea-Congo, 254
 gastroenteritis por rotavirus, 300, 301, 305
 influenza, 329, 332, 333, 341
 rabia, 362
 Powassan, encefalitis de, 114-116
 Poxviridae, 71, 199, 325, 388, 391
Poxvirus officinale (véase Infección por vacuna antivariólica)
Praomys, 269
Presbytis, 178
 cristatus, 384, 385
 entellus, 176, 178, 384
 Primates no humanos
 dengue, 67
 encefalomiocarditis, 141
 encefalopatía de los visones, 149
 enfermedad
 de Ebola, 161, 162
 de la selva de Kyasanur, 176
 fiebre
 amarilla, 224, 226, 227, 230
 botonosa, 13
 de Oropouche, 284-285
 de Orungo, 287, 288
 del Nilo occidental, 279
 hepatitis víricas (véase Hepatitis víricas del hombre y de los primates no humanos)
 Herpesvirus simiae, 320-323
 sarampión, 384, 385, 386
 viruela de los monos, 397, 398 (véase también Monos)
Procyon lotor, 114, 358, 367
Prochimys, 98, 260, 276
 guyannensis, 238, 260
 Prurigo lumbar (véase Scrapie)
Pseudolopex griseus, 357
 Pseudopeste aviar (véase Enfermedad de Newcastle)
 Pseudovacuna (véase Seudoviruela bovina)
 Pseudoviruela (véase Seudoviruela bovina)
 Psitacosis (véase Clamidiosis zoonótica)
Psittacidae, 3, 5
Psorophora, 268, 276
 confinnis, 98, 99, 102
 discolor, 98
 ferox, 123, 268
Puffinus pacificus, 335
 Pulgas
 infección por *Bartonella henselae*, transmitida por, 35-37
 tifus, transmitido por, 50-53
 Pumas, 393, 394 (véase también Félidos)
 Puumala, virus, 189, 190, 194
- ## Q
- Q, fiebre, 23-31
 Queensland, tifus de, transmitido por garrapatas, 48-49
 Quirópteros (véase Murciélagos)
- ## R
- Rabia, 351-378
 bovina, casos en América Central y del Sur, cuadro, 359
 canina, promedio anual de casos en América Latina y el Caribe Latino, cuadro, 357
 clasificación del virus rábico y los virus relacionados, 354
 humana, promedio anual de casos en las Américas, cuadro, 356
 silvestre, 366-368, 372-374
 tratamiento, cuadro, 375
 urbana, 364-366, 370
 ciclo de transmisión, figura, 365
Rana pipiens, 91
 Ranas, encefalitis equina del oeste, 91
 Ratas
 encefalomiocarditis, 142
 enfermedad(es)
 de la selva de Kyasanur, 178
 por virus Hanta, 188, 190, 191, 192, 195
 fiebre
 hemorrágica
 de Machupo, 259, 260-262
 de Omsk, 264
 venezolana, 266-267
 gastroenteritis por rotavirus, 303
 ixodo-rickettsiosis asiática, 39
 rabia, 358
 rickettsiosis vesiculosa, 40, 42
 tifus
 de las malezas, 44
 transmitido por pulgas, 50-53

- viruela bovina, 393, 394
(véase también Ratones y Roedores)
- Ratones**
- clamidiosis zoonótica, 3, 8, 9
- coriomeningitis linfocítica, 59-64
- encefalitis
- de California, 76
 - de San Luis, 124, 129
 - equina del oeste, 87, 91
 - equina venezolana, 101, 102
- encefalomiocarditis, 142
- enfermedad(es)
- de la selva de Kyasanur, 178
 - por virus Hanta, 188-191, 196
- fiebre
- aftosa, 214
 - de Ilheus, 267-268
 - del Valle del Rift, 293, 294, 295
 - hemorrágica
 - argentina, 248
 - de Machupo, 261, 262
 - maculosa de las Montañas Rocosas, 20
- ixodo-rickettsiosis asiática, 38, 39
- kuru, 154
- poliartritis epidémica, 350, 348
- rabia, 355, 358, 363, 365, 368-370, 371, 373, 374
- rickettsiosis vesiculosa, 40-42
- scrapie, 146, 148
- tifus de las malezas, 44
- viruela bovina, 392
(véase también Ratas y Roedores)
- Rattus**, 40, 44, 358
- blanfordi*, 178
 - exulans*, 51
 - fuscipes*, 58
 - norvegicus*, 51, 189, 190, 192
 - rattus*, 51
- Renos**, rabia, 353
- Reptiles**, encefalitis equina del oeste, 90-91
- Rhipicephalus**
- rossicus*, 256
 - sanguineus*, 13, 14, 19, 20
- Rhombomys opimus**, 393
- Rickettsia**, 12, 23, 34
- akari*, 40-42
 - australis*, 48-49
 - burnetti* (véase *Coxiella burnetti*)
 - canada*, 50
 - conorii*, 12-15
 - mooseri* (véase *Rickettsia typhi*)
 - orientalis* (véase *Rickettsia tsutsugamushi*)
 - prowaszekii*, 34, 50, 54-56
 - rickettsii*, 15, 16-21
 - sibirica*, 38-39
 - tsutsugamushi*, 43, 45-46
 - typhi*, 49, 50-52
- Rickettsiaceae**, 12, 34
- Rickettsialpox** (véase Rickettsiosis vesiculosa)
- Rickettsiosis**
- norasiática transmitida por garrapatas (véase Ixodo-rickettsiosis asiática)
 - vesiculosa (vesicular), 40-42
 - ciclo de transmisión, figura, 41
- Rida (Islandia) (véase Scrapie)
- Rift, fiebre del Valle del, 185, 290-297
- Rinocerontes, fiebre hemorrágica de Crimea-Congo, 254
- Río Ross, fiebre o enfermedad del (véase Poliartritis epidémica)
- virus, 346-349
- Rodentia**, 115
- Roedores**
- coriomeningitis linfocítica, 56-60, 62, 63, 64
 - encefalitis
 - de California, 76, 77
 - de Powassan, 115
 - de San Luis, 129
 - equina del este, 84
 - equina venezolana, 98-99, 100
 - primaveroestival rusa y centro-europea, 117, 119, 120
 - encefalomiocarditis, 140, 142, 143
 - enfermedad(es)
 - de la selva de Kyasanur, 178
 - de Wesselsbron, 186
 - por virus Hanta, 188, 191, 192, 195-196
 - estomatitis vesicular, 203
 - fiebre
 - botonosa, 13, 14
 - de Colorado transmitida por garrapatas, 235
 - de Lassa, 269-273
 - de Mayaro, 276
 - de Oropouche, 284
 - del Valle del Rift, 294
 - hemorrágica
 - argentina, 244, 246-249
 - brasileña, 252
 - de Crimea-Congo, 255
 - de Machupo, 259-262

de Omsk, 264
 venezolana, 266-267
 maculosa de las Montañas Rocosas, 17, 19, 20
 por el grupo C de Bunyavirus, 238-239
 Q, 26, 28
 ixodo-rickettsiosis asiática, 38-39
 rabia, 355, 358, 364, 373, 375
 rickettsiosis vesiculosa, 40-42
 tifus
 de las malezas, 43-44
 de Queensland transmitido por garrapatas, 48, 49
 transmitidos por pulgas, 50-53
 viruela
 bovina, 393-394
 de los monos, 398, 399
 (véase también Ratas y Ratonés)
 Rotavirus, gastroenteritis por, 299-306
Rousettus leschenaulti, 242
 Rubéola (véase Sarampión)
 Rumiantes (véase la especie correspondiente)

S

Sabethes, 129, 276
chloropterus, 228
 Sabiá, virus, 244, 251, 252
Saguinus, 285
mystax, 312
oedipus, 384
Saiga tatarica, 218
Saimiri, 227, 285
sciureus, 149, 156, 311
Salmonella, 303
 Sarampión, 17, 231, 383-387
 ciclo de transmisión, figura, 386
Sciurus
carolinensis, 76, 77
griseus, 236
niger, 76
 Scrapie, 144, 145-148, 149, 150, 151, 152, 155, 156
 Seoul, virus, 189, 191, 194
 Seudovacuna (véase Seudoviruela bovina)
 Seudoviruela bovina, 200, 326, 388-390
 modo de transmisión, figura, 389
 Siberiano, tifus (véase Tifus transmitido por garrapatas)
Sigmodon, 98

alstoni, 266
hispidus, 189, 266
 Simios (véase Monos y Primates no humanos)
Simuliidae, 205
Simulium, 207, 294
 Sin Nombre, virus, 189, 191, 192
 Sindbis
 fiebre de, 288-290
 virus, 87, 279, 289, 348
 Síndrome
 de dificultad respiratoria del adulto por virus Hanta (véase Enfermedades causadas por virus Hanta)
 de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, 144, 156
 pulmonar por virus Hanta (véase Enfermedades causadas por virus Hanta)
 Snowshoe Hare, virus, 75, 77
Sorex araneus, 136, 264
Spermophilus lateralis, 235
Spilogale putorius, 114
Staphylococcus aureus, 330
Sterna hirundo, 335, 339
Streptopelia turtur, 280
 Suinos (véase Porcinos)
Suncus murinus, 178
Sylvietta rufescens, 280
Sylvilagus, 17, 20
floridans, 76
Syncerus caffer, 216, 218

T

Tacaribe, virus, 244
Tadarida, 353
brasiliensis, 353, 368
 Tahyna, virus, 75, 76, 77
 Tamarinos,
 coriomeningitis linfocítica, 62
 fiebre de Oropouche, 285
 Tamiami, virus, 244
Tamias striatus, 76, 77
 Tanapox, enfermedad, virus, 400-402
Tanapoxvirus, 400, 402
 Terneros (véase Bovinos)
Thamnophis, 90, 91
 Tifo negro (véase Fiebre hemorrágica de Machupo)
 Tifus
 de las malezas (de los matorrales/tropical), 43-47, 49, 50, 51
 ciclo de transmisión, figura, 45
 de Queensland, por garrapatas, 48-49

- transmitido por garrapatas
africano (véase Fiebre botonosa)
de Kenya (véase Fiebre botonosa)
de la India (véase Fiebre botonosa)
de Norteamérica (véase Fiebre macu-
losa de las Montañas Rocosas)
siberiano (véase Ixodo-rickettsiosis
asiática)
- transmitido por piojos
(epidémico/clásico), 50, 51, 53, 55
- transmitido por pulgas
(endémico/murino/urbano), 50-53
ciclo de transmisión, figura, 52
- zoonótico (silvestre) por *Rickettsia
powazekii*, 54-56
- Tigres (véase Félidos)
- Togaviridae, 66, 80, 87, 94, 96, 106,
114, 117, 122, 124, 132, 135, 176,
184, 223, 240, 263, 267, 275, 278,
288, 346
- Toros (véase Bovinos)
- Tragelaphus strepsiceros*, 153, 354
- Trombicula akamushi* (véase
Leptotrombidium akamushi)
- Trotona (véase Scrapie)
- Tsutsugamushi, enfermedad de (véase
Tifus de las malezas)
- Tupaia glis*, 317
- Turdus migratorius*, 128
- U**
- Urocyon cinereoargenteus*, 115, 366
- V**
- Vacas
locas, enfermedad de las, 149-152
(véase también Bovinos)
- Vaccinia (véase Infección por vacuna
antivariólica)
- Vacuna antivariólica, infección por,
325-328
- Vacunas, contra
clamidiosis zoonótica, 9
ectima contagioso, 73
encefalitis
equina del este, 85-86
equina del oeste, 92
japonesa, 111
primaveroestival rusa y centro-
europea, 120
- encefalomiocarditis, 143
- enfermedad
de la selva de Kyasanur, 178-179
de Newcastle, 168, 170-174
de Wesselsbron, 186
- estomatitis vesicular, 208
- fiebre
aftosa, 210, 211, 213, 217, 220
amarilla, 231
Chikungunya, 243
de las Montañas Rocosas, 21
del Nilo occidental, 282
del Valle del Rift, 186, 296-297
hemorrágica
argentina, 249
de Crimea-Congo, 257
de Machupo, 262
de Omsk, 265
venezolana, 265
- Q, 30-31
- gastroenteritis por rotavirus, 306
- hepatitis víricas del hombre y de los
primates no humanos, 315
- herpes simple (tipo 1), 319
- herpesvirus simiae*, 319
- influenza, 342-343
- monkeypox, 398
- rabia, 352, 355, 363, 368, 369, 370-
378
- sarampión, 383, 386-387
- seudoviruela bovina, 390
- tifus de las malezas, 47
- viruela
bovina, 391, 394
de los monos, 401, 402
- Vampiros, rabia, 351-362, 353, 359-
360, 364, 366, 368, 372
(véase también Murciélagos)
- Variola caprina (véase Viruela caprina)
- Vesiculovirus*, 201, 202, 204
- Vibrio cholerae*, 330
- Virosis, 59-403
del noroeste bonaerense (véase Fiebre
hemorrágica argentina)
hemorrágica endemoepidémica
(véase Fiebre hemorrágica
argentina)
- Viruela(s)
aviar, 172
bovina (*cowpox*), 325, 326, 328, 390,
391-394

buffalopox, 396
 de los monos, 396-402
 causadas por otros yatapoxvirus,
 402
 monkeypox, 397-400
 tanapox, 400-402
 ovina, 73
 Virus (*véase los nombres específicos*)
 Visonos
 encefalopatía transmisible de los,
 148-149, 153
 enfermedad crónica caquetizante de
 los ciervos, 149
 influenza, 337
 Vómito negro (*véase Fiebre amarilla*)
Vulpes
 fulva, 77, 366
 vulpes, 353, 357

W

Wesselsbron, enfermedad de, 184-186
 Whitewater Arroyo, virus, 244
Wyeomyia, 129

X

Xenopsylla cheopis, 51, 52

Y

Yaba, virus, 400
Yatapoxvirus, 400, 402
 Yeguas (*véase Equinos*)

Z

Zarigüeyas
 encefalitis
 de Powassan, 115
 equina del este, 85
 fiebre maculosa de las Montañas
 Rocosas, 17
 rabia, 362, 368
 tifus transmitido por pulgas, 51, 53
Zonotrichia capensis, 122
 Zorrinos
 herpes simple tipo 1, 317
 rabia, 364, 373
 (*véase también Mofetas*)
 Zorros
 encefalitis
 de California, 77
 de Powassan, 114, 115
 del Valle de Murray, 133
 rabia, 352, 353-354, 357, 362, 364,
 366, 367, 368, 373-374
Zygodontomys, 238
 brevicauda, 266