

# Mesa redonda: Actualización en arbovirosis

Moderadores: **Santiago Melón García**  
**José Luis Pérez Arellano**

## Fiebre por el Virus Chikungunya

**Sabino Puente<sup>1</sup>, Pablo Rivas<sup>1</sup>, Germán Ramírez<sup>1</sup>, M<sup>a</sup> Dolores Herrero<sup>1</sup>, Mar Lago<sup>1</sup>, M. Paz Sánchez-Seco<sup>2</sup>, Fernando de Ory<sup>2</sup>, Juan María González-Lahoz<sup>1</sup>.**

<sup>1</sup>Sección de Medicina Tropical - Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Carlos III, Madrid. <sup>2</sup>Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

Correspondencia: Sabino Puente. Medicina Tropical. Hospital Carlos III. Sinesio Delgado, 10. 28029 Madrid. E-mail: sabino.puente@terra.es

### Resumen

El virus de Chikungunya (CHIKV) - género *Alphavirus*, familia *Togaviridae* - endémico en África y Asia, es transmitido al hombre por la picadura de mosquitos infectados, habitualmente del género *Aedes*.

Las manifestaciones clínicas de la fiebre de Chikungunya (CHIKF), son, habitualmente, fiebre, mialgias, artralgias/artritis y exantema maculopapular generalizado. La enfermedad se autolimita en pocos días, pero las artralgias/artritis pueden seguir un curso crónico, de meses a años de duración. No existe tratamiento específico alguno, sólo sintomático.

**Palabras clave:** Chikungunya. Fiebre. Artralgias. Artritis.

### Summary

Chikungunya (CHIKV) virus -genus *Alphavirus* and family *Togaviridae*-endemic in Africa and Asia, is transmitted to humans by the bite of infected mosquitoes, usually of the genus *Aedes*.

Clinical manifestations, Chikungunya fever (CHIKF), are, usually, fever, muscle pain, arthralgias/arthritis, and maculopapular rash. Disease is self limited in few days, but arthralgias - arthritis may last several months/years. Management is supportive with respect to the arthralgias.

**Key words:** Chikungunya. Fever. Arthralgias. Arthritis.

## Introducción

CHIKF es una enfermedad vírica transmitida al hombre por la picadura de mosquitos infectados. CHIKV pertenece a la (familia *Togaviridae*, género *Alphavirus*). Fue aislado por primera vez en Tanzania, en 1952 (en la primera epidemia descrita y que tuvo lugar en la meseta Makonde, a lo largo de la frontera entre Tanzania y Mozambique), de la sangre de un paciente con fiebre, durante una epidemia que hubo en 1952 -1953. En la lengua Makonde, hablada por un grupo étnico del sureste de Tanzania y norte de Mozambique, la palabra "Chikungunya", del verbo "kungunyala", significa "que está encorvado"<sup>1,2</sup>. De forma errónea, durante mucho tiempo, se ha atribuido dicho término al suahili, tanto en la literatura médica de prestigio como en otros medios<sup>3</sup>. La enfermedad se llamó "Chikungunya" por la posición encorvada que adoptan los pacientes por los dolores artríticos que sufren los pacientes.

## Distribución geográfica

CHIKV se encuentra en países de África y Asia. La primera epidemia se produjo en Tanzania, en 1952-1953<sup>4</sup>. En 1956 hubo una segunda epidemia en Sudáfrica. Posteriormente ha habido diversos brotes epidémicos en diferentes países. El más reciente, documentado, fue en 1999-2000, en Kinshasa, República Democrática de Congo, donde hubo unos 50.000 casos<sup>5</sup>.

En Asia, el primer brote epidémico ocurrió en 1958, en Bangkok, Tailandia, documentándose otros brotes posteriormente en otros países. La re-emergencia más reciente fue en Java, en 2001-2003<sup>6</sup>. En India, el primer brote epidémico de produjo en 1963<sup>7</sup>, en Calcuta, apareciendo posteriormente epidemias en distintos estados en 1964, 1965 y 1971. Se han descrito epidemias en Tailandia, India, Sri Lanka, Myanmar, Indonesia, Filipinas, Camboya, Vietnam, Hong Kong y Malasia<sup>8,9</sup>.

Desde estos primeros brotes epidémicos, se han ido produciendo otros en diversos países de ambos continentes, pudiendo persistir durante varios años. Estas re-emergencias fueron impredecibles, transcurriendo entre los brotes epidémicos otros intervalos libres de entre 7 y 20 años de duración<sup>6</sup>.

## Epidemiología

La transmisión al hombre se produce por mosquitos, principalmente *Aedes*, sobre todo *Aedes aegypti* y *A. albopictus*. Otros vectores pueden ser *A. furcifer*, *Coquillettidia fuscopennata*, *Culex quinquefasciatus*, *Mansonia africana* y *Mansonia uniformis*<sup>10</sup>.

En África, CHIKV persiste en la foresta y la sabana mediante un ciclo de transmisión selvático, en el que intervienen primates no humanos y diversas especies de mosquitos como *Aedes luteocephalus*, *A. furcifer* o *A. taylori*, y *Mansonia africana*, semejante al ciclo selvático de la fiebre amarilla<sup>5</sup>.

En Asia, CHIKV se mantiene mediante un ciclo epidemiológico urbano, semejante al del dengue, caracterizado por la ausencia de un reservorio animal. Se transmite de persona a persona, principalmente por *A. aegypti* y, con menor importancia, por *A. albopictus*, lo que confiere un mayor potencial para producir epidemias<sup>6</sup>.

En la reciente epidemia de Isla Reunión y otras islas del océano Índico, *A. albopictus* ha sido el vector implicado<sup>11</sup>.

En Francia se ha producido un caso nosocomial autóctono, en una enfermera que tuvo contacto cutáneo con sangre de un paciente con viremia positiva, en el momento de una extracción sanguínea. También ha sido descrita la transmisión vertical<sup>12-14</sup>.

## Clínica

Afecta a todos los grupos de edad y a ambos sexos por igual. En poblaciones susceptibles, pueden estar afectadas hasta el 40-85% de las personas. El periodo de incubación es de 3-7 días (2-12 días). El comienzo suele ser agudo, sin pródromos. En los primeros días son característicos: fiebre elevada, artralgias, mialgias, exantema, cefaleas, dolor ocular retro-orbital, odinofagia, conjuntivitis, fotofobia, dolor abdominal, estreñimiento, náuseas y vómitos. Puede haber adenopatías, sólo cervicales o generalizadas, y conjuntivitis<sup>1,8,9</sup>.

La fiebre suele durar 2-3 días y puede reaparecer después de 1-2 días de temperatura normal. La defervescencia suele seguirse de la aparición de exantema, caracterizado por la aparición de eritema en cara y cuello, con posterior aparición de exantema macular o maculopapular generalizado, con afectación de palmas y plantas. Con frecuencia hay prurito. Suele aparecer hacia el quinto día de enfermedad y está presente en más del 50% de los casos. Puede haber petequias, sangrado de encías y una prueba del torniquete positiva, lo que puede inducir a un diagnóstico erróneo de dengue<sup>15,16</sup>.

El síntoma más característico son artralgias severas, con o sin artritis, que pueden impedir la actividad habitual y llegar a impedir el dormir. Se afectan frecuentemente las pequeñas articulaciones de manos, muñecas y tobillos, aunque también pueden estarlo las articulaciones grandes, como rodillas y hombros. Las lumbalgias son frecuentes.

La fiebre, las artralgias, las mialgias, la conjuntivitis y el exantema, son los datos más característicos, aunque puede haber solamente fiebre sin artralgias ni exantema.

Se han descrito complicaciones infrecuentes, como meningoencefalitis y hepatitis fulminante, aunque son raras, tanto en India como en la epidemia reciente de las Islas Reunión, y raramente es mortal<sup>17-20</sup>.

La mayoría de los pacientes se recupera en pocas semanas, aunque en un 5-10% persisten síntomas articulares crónicos, con artralgias/artritis que pueden persistir durante años y llegar a producir incapacidad<sup>10</sup>. Se cree que la enfermedad confiere inmunidad permanente<sup>21</sup>.

## Diagnóstico

Entre los métodos diagnósticos están: cultivo, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y los estudios serológicos<sup>22,23</sup>.

- Cultivo viral. Es la prueba ideal (el “gold standard”). Puede detectar un amplio número de virus. El inconveniente es que se precisan laboratorios muy sofisticados y no se hace rutinariamente. Pueden ser necesarias 1-2 semanas. Riesgo de contagio de laboratorio.
- PCR. Tiene la ventaja de poder hacer un diagnóstico rápido, en 1-2 días.
- Métodos serológicos. Constituyen el método habitual de diagnóstico. Detectan IgM e IgG contra el CHIKV, en fase aguda o convaleciente, respectivamente, Pueden dar lugar a reacciones cruzadas con otro virus, como o'nyong-nyong y el de la Foresta de Semliki.

## Tratamiento

Es únicamente sintomático. Mantener hidratación. Paracetamol o anti-inflamatorios no esteroideos. Evitar el ácido acetilsalicílico. Se ha usado la cloroquina para la artropatía. No hay evidencias que justifiquen el uso de corticoides<sup>20,24</sup>. Los pacientes deben ser mantenidos, durante la fase febril de viremia, en condiciones que les prevengan de las picaduras de los mosquitos, para así evitar un mayor número de vectores infectados con el consiguiente riesgo de extensión de la enfermedad.

## Comentarios

Desde principios de 2005 se ha producido una epidemia de CHIKF en las islas del sureste del océano Índico, en zonas urbanas y semi-

urbanas. Se inició en las islas Comoros, con más de 5000 casos comunicados. Posteriormente se ha extendido a Reunión y Mayotte (territorios franceses), Mauricio, Seychelles y Madagascar<sup>25,26</sup>. A principios de 2006, en Reunión, hubo un gran aumento de casos, con 264.000 casos declarados a fecha de 1 de junio de 2006, en una población de 770.000 habitantes; se consideró que el virus de chikungunya fue la probable causa de la muerte de 237 personas. El vector implicado en este brote epidémico fue *A. albopictus*, (“mosquito tigre”) que es originario del sureste asiático, el Pacífico oeste y el océano Índico, pero se ha extendido recientemente a África, Oriente Medio, Europa y América, principalmente por medio de huevos en ruedas de coches para la exportación<sup>27</sup>.

Las islas del océano Índico son un destino turístico de gran importancia. Según datos de la Organización Mundial de Turismo, en 2002, unos 719.000 turistas visitaron Mauricio, 432.000 Reunión, 139.000 Madagascar y 122.000 las islas Seychelles. En 2004 se han estimado en casi 1.500.000 el número de personas que llegaron a Europa procedentes de estas islas<sup>28</sup>. También los países asiáticos son un frecuente destino turístico.

Los viajeros infectados que regresan a sus países, pueden suponer un riesgo para la extensión de la enfermedad si en ellos existe el vector, ya que no es necesario un reservorio vertebrado no-humano y la enfermedad podría extenderse rápidamente por la picadura de mosquitos peri-domésticos competentes. No se sabe si las condiciones ecológicas del sur de Europa y de América del norte favorecerían el desarrollo de un ciclo viral productivo y persistente en los vectores locales. Tampoco se sabe si el CHIKV se transmite verticalmente a los vectores, como ocurre con el virus dengue, e infectar así a la siguiente generación, y, por tanto a la siguiente estación<sup>27</sup>.

En los viajeros que regresan de zonas tropicales, un cuadro febril con exantema y artralgias puede ser debido a diversas infecciones víricas y bacterianas. Probablemente la que presenta mayor dificultad de sospecha clínica diagnóstica sea el dengue<sup>29</sup>, con el que se han descrito coinfecciones<sup>30,31</sup>.

Los pacientes con CHIKF pueden consultar en la fase aguda por un cuadro febril, pero en muchas ocasiones, cuando llegan a la consulta de una unidad de Medicina Tropical, pueden estar ya afebriles y el diagnóstico será serológico. Los hay que consultan por las artralgias/artritis persistentes, incluso de meses de evolución, y, en estos casos, hay que tener muy en consideración los antecedentes de viajes a zonas endémicas, pues se podrían evitar múltiples pruebas complementarias y errores diagnósticos.

Actualmente, la epidemia de las islas del océano Índico está en remisión, pero persiste en Asia. En India ha afectado a 151 distritos de 8 provincias, con más de 125.000 casos declarados<sup>32</sup>.

## Bibliografía

- Lumsden WHR. An epidemic of virus disease in Southern Province, Tanganyika Territory, in 1952-53; II General description and epidemiology. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1955;49:33-57.
- Benjamin M. The internet living Swahili learning center. Chikungunya is not a Swahili word, it is from the Makonde language! Available at URL: [http://research.yale.edu/swahili/learn/?q=en\\_chikungunya\\_makonde](http://research.yale.edu/swahili/learn/?q=en_chikungunya_makonde).
- Bodenmman P, Genton B. Chikungunya: an epidemic in real time. *Lancet* 2006;368:258.
- Ross RW. The Newala epidemia. III. The virus: Isolation, pathogenic properties and relationship to the epidemia. *J Hyg* 1956;54:177-91.
- Pastorino B, Muyembe-Tamfum JJ, Bessaud M, Tock F, Tolou H, Durand JP, Peyrefitte CN. Epidemia resurgence of Chikungunya virus in democratic Republic of the Congo: identification of a new central African strain. *J Med Virol* 2004;74:277-82.
- Laras K, Sukri NC, Larasati RP, Bangs MJ, Kosim R, Djauzi R, et al. Tracking the re-emergence of epidemic chikungunya virus in Indonesia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2005;99:128-41.
- Shah KV, Gibbs CJ Jr, Banerjee G. Virological investigation of the epidemia of haemorrhagic fever in Calcuta: isolation of three strains of Chikungunya virus. *Indian J Med Res* 1964;52:676-83.
- Sam IC, AbuBakar S. Chikungunya virus infection. *Med J Malaysia* 2006;61:264-9.
- Kamath S, Das AK, Parikh FS. Chikungunya. *J Assoc Physicians India* 2006;54:725-6.
- Berger SA, Calisher CH, Keystone JS. Chikungunya virus infection. En: *Exotic Viral Diseases. A global guide*. Londres: BC Decker Inc, Hamilton 2003:48-51.
- Parola P, Lamballerie X, Jourdan J, Rovey C, Vaillant V, Minodier P, Brouqui P, Flahault A, Raoult D, Charrel RN. Novel Chikungunya virus variant in travelers returning from Indian Ocean Islands. *Emerg Infect Dis* 2006;12:1493-9.
- Robillard PY, Boumahni B, Gerardin P, Michault A, Fourmaintraux A, Schuffenecker I, Carbonnier M, Djemili S, Choker G, Roge-Wolter M, Barau G. Vertical maternal fetal transmission of the chikungunya virus. Ten cases among 84 pregnant women. *Presse Med* 2006;35:785-8.
- Lenglet Y, Barau G, Robillard PY, Randrianaivo H, Michault A, Bouveret A, Gerardin P, Boumahni B, Touret Y, Kauffmann E, Schuffenecker I, Gabriele M, Fourmaintraux A. Chikungunya infection in pregnancy: Evidence for intrauterine infection in pregnant women and vertical transmission in the parturient. Survey of the Reunion Island outbreak. Paris: *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2006;35:578-83.
- Touret Y, Randrianaivo H, Michault A, Schuffenecker I. Early maternal-fetal transmission of the chikungunya virus. *Presse Med* 2006;35:1656-8.
- Nimmannitya S, Halstead SB, Cohen SN, Margiotta MR. Dengue and chikungunya virus infection in man in Thailand, 1962-1964. I. Observations on hospitalized patients with hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg* 1969;18:954-71.
- Hochedez P, Jaureguiberry S, Debruyne M, Bossi P, Hausfater P, Brucker G, Bricaire F, and Caumes E. Chikungunya infection in travellers. *Emerg Infect Dis* 2006;12:1565-7.
- Chatterjee SN, Chakravarti SK, Mitra AC, Sarkar JK. Virological investigation of cases with neurological complications during the outbreak of haemorrhagic fever in Calcuta. *J Indian Med Assoc* 1965;45:314-6.

18. Quatresous I. The Investigation Group, E-alert 27 January: Chikungunya outbreak in Reunion, a French "overseas department". *Euro Surveill* 2006;11:E060202. 1. <http://www.eurosurveillance.org/ew/2006/060202.asp>.
19. World Health Organization. Regional Office for South-East Asia. Chikungunya fever, a re-emerging disease in Asia. Available at URL: <http://www.searo.who.int/en/Section10/section2246.htm>.
20. Mohan A. Chikungunya fever: clinical manifestations & management. *Indian J Med Res* 2006;124:471-4.
21. Chikungunya fever diagnosed among international travellers - - - United States, 2005-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006;55(38):1040-2.
22. Chikungunya fever. Laboratory Diagnosis of Chikungunya Fever. World Health Organization (WHO). [http://www.searo.who.int/en/Section10/Section2246\\_12902.htm](http://www.searo.who.int/en/Section10/Section2246_12902.htm)
23. Rohani A, Yulfi H, Zamree I, Lee HL. Rapid detection of Chikungunya virus in laboratory infected *Aedes aegypti* by Reverse-Transcriptase-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR). *Tropical Biomedicine* 2005;22:149-54.
24. Brighton SW. Chloroquine phosphate treatment of chronic Chikungunya arthritis. An open pilot study. *S Afr Med J* 1984;66:217-8.
25. Cordel H. Chikungunya outbreak on Réunion: update. Eurosurveillance serial on the internet . 2006 Mar 2 cited 2006 Mar 3 . Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ew/2006/060302.asp#3>
26. Simon F, Tolou H, Jeandel P. The unexpected chikungunya outbreak. *Rev Med Interne* 2006;27:437-41.
27. Gratz NG. Critical review of the vector status of *Aedes albopictus*. *Med Vet Entomol* 2004;18:215-27.
28. Depoortere E, Coulombier D, ECDC chikungunya risk assessment group. Chikungunya risk assessment for Europe: recommendations for actino. *Euro Surveill* 2006;11:E060511-2.
29. Drago F, Reborá A. Viral reactivation and skin eruptions. *Dermatology* 2003;207:1-2.
30. Powers AM, Brault AC, Tesh RB, Weaver SC. Re-emergence of chikungunya and o'nyong-nyong viruses: evidence for distinct geographical lineages and distant evolutionary relationships. *J Gen Virol* 2000;81:471-9.
31. Myers RM, Carey DE. Concurrent isolation from patient of two arboviruses, chikungunya and dengue type 2. *Science* 1967;157:1307-8.
32. World Health Organization (WHO). Chikungunya in India. Available at URL: [http://www.who.int/csr/don/2006\\_10\\_17/en/print.html](http://www.who.int/csr/don/2006_10_17/en/print.html).

## Virus de la Toscana en España

**José M<sup>a</sup> Navarro-Marí y Mercedes Pérez-Ruiz.** Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

Correspondencia: José M<sup>a</sup> Navarro Marí. Servicio de Microbiología, Hospital. Universitario "Virgen de las Nieves". Av. Fuerzas Armadas, 2. 18014 Granada.

E-mail: [josem.navarro.sspa@juntadeandalucia.es](mailto:josem.navarro.sspa@juntadeandalucia.es)

## Resumen

El virus Toscana (VTOS) es el único Phlebovirus autóctono relacionado con patología neurológica descrito en Europa, sobre todo en el Área Mediterránea. En España se considera actualmente el segundo agente vírico, tras enterovirus, productor de meningitis linfocitaria, que se producen fundamentalmente en verano, en general de curso benigno, autolimitado y sin secuelas neurológicas. Estudios de seroprevalencia en población general indican una alta tasa de exposición a VTOS en nuestro medio (entre el 5 y el 25% de la población) fundamentalmente en el ámbito rural. El vector más probable en nuestro país es *Phlebotomus perniciosus*. Los análisis filogenéticos muestran que las cepas aisladas en España tanto de enfermos como de flebotomos son similares y diferentes hasta en un 20% en la secuencia de nucleótidos con respecto a la cepa de referencia italiana. Desde el punto de vista diagnóstico se ha diseñado una técnica de PCR en tiempo real para detección de ambos linajes de VTOS.

**Palabras clave:** Virus Toscana. Meningitis linfocitaria. Phlebovirus.

## Summary

Toscana virus (TOSV) is the only autochthonous phlebovirus associated with neurological disease in Europe, mainly in the Mediterranean basin. In Spain, TOSV is the second virus involved in lymphocytic meningitis, following enterovirus. Meningitis by TOSV appears most often during summer, and usually follows a benign, self-limited outcome, without sequelae. Seroprevalence studies in the general population show a high rate of exposure to TOSV in our area (5-25% of the population), being highest in individuals living in rural areas. The most probable vector for TOSV in our country is *Phlebotomus perniciosus*. Phylogenetic analyses demonstrate that isolates from Spain recovered from patients and phlebotomine sandflies are very similar, and differ within the nucleotide sequences in up to 20% with the Italian reference strain. For diagnostic purposes, a real-time PCR for the detection of both lineages of TOSV has been developed.

**Key words:** Toscana virus. Lymphocytic meningitis. Phlebovirus.

El virus Toscana (VTOS) está emparentado con el virus Nápoles (VSNF) dentro del grupo de "sandfly fever virus" (virus de la fiebre de los flebotomos), al que también pertenecen otros virus descritos en África y América, entre los que destaca el virus de la fiebre del valle del Rift, todos ellos pertenecientes al género Phlebovirus (familia *Bunyaviridae*)<sup>1</sup>. VTOS es el único del grupo que se ha relacionado en Europa con patología neurológica (meningitis o meningoencefalitis)<sup>2-6</sup>. Se han descrito infecciones por VTOS en diferentes países del área mediterránea, fundamentalmente en Italia y España, y en menor cuantía en Francia y Portugal. Hasta la fecha los únicos vectores asociados a su transmisión son *Phlebotomus perniciosus*, *P. perfiliewi*<sup>7</sup> y *Sergentomyia minuta*<sup>8</sup> ambos endémicos en países limítrofes del mediterráneo<sup>9,10</sup>. Debido al ciclo vital del vector las infecciones se producen fundamentalmente en meses cálidos, sobre todo Julio y Agosto, y las manifestaciones clínicas son más frecuentes en adultos jóvenes y en personas no nativas de las áreas endémicas que visitan de forma circunstancial las mismas (turismo, viajes de negocios...). El diagnóstico de infección por VTOS se puede realizar por aislamiento del virus en cultivo celular con líneas adecuadas<sup>11</sup>, técnicas de detección genómica [retrotranscripción(RT)-PCR] y técnicas serológicas<sup>12,13</sup>.

Los primeros casos de infección por VTOS en humanos en España y en los únicos en que el diagnóstico se ha hecho por aislamiento del virus en cultivos celulares, se han detectado en la provincia de Granada desde 1988<sup>6,11</sup>, siendo el tercer virus más aislado en cuadros de meningitis aséptica, sólo superado por enterovirus y parotiditis; posteriormente, bien por serología o por técnicas de biología molecular se han descrito más casos en otras provincias españolas<sup>12,14,15</sup>. Todos los pacientes presentaban pleocitosis de LCR y el síntoma fundamental fue cefalea. Rigidez de nuca sólo presentaban el 55% de los casos. El pico de mayor incidencia fue el mes de agosto (45% de casos), el 70% eran varones, el 65% procedían del medio rural y la media de edad fue de 27 años (intervalo, 10-64 años). Todos los pacientes, excepto uno, evolucionaron hacia la curación sin secuelas entre 3 y 10 días del inicio del cuadro. Un caso cursó con meningoencefalitis, con persistencia viral durante meses, en un paciente inmunocomprometido (Observación no publicada).

Hasta la fecha, VTOS sólo se ha asociado a cuadros neurológicos pero se desconoce si participa en otros procesos patológicos como sucede con otros virus de la misma familia como SFN y virus Sicilia. Estudios de seroprevalencia llevados a cabo en las provincias de Granada<sup>16</sup> y Madrid<sup>17</sup>, muestran una tasa de infección por VTOS muy alta (25% y 7% respectivamente), que aumenta progresivamente con la edad y que se da fundamentalmente en ámbito rural; lo que pone de manifiesto una alta endemidad de VTOS en nuestro medio y que básicamente se trata de un virus cuya infección es en gran medida asintomática o con patología leve, que sólo en algunos casos requiere ingreso hospitalario.

En este sentido, recientemente realizamos un estudio en la provincia de Granada, para constatar la posible implicación de virus Toscana en procesos febriles leves y autolimitados, como sucede con otros flebovirus; para ello se estudió la presencia de IgM frente a VTOS en 375 sueros de pacientes con síndrome febril agudo atendidos en centros de atención primaria dependientes de nuestra área hospitalaria, durante los meses de junio a septiembre de 2006, la media de edad de los pacientes fue de 32 años (rango de 1 a 82 años). En ninguno de estos paciente se detectó IgM frente a VTOS, (Observación no publicada), mientras que VTOS se aisló en este mismo periodo de tiempo de 2 pacientes con meningitis linfocitaria, siendo el virus más aislado tras enterovirus en este proceso, lo que apuntaría a que VTOS es un flebovirus eminentemente neurotrópico, de tal manera que o bien produce cuadros neurológicos o bien la infección en humanos es asintomática.

El ciclo biológico de VTOS en nuestro medio es desconocido. De momento en estudios realizados durante los veranos de 2004 y 2005 en la provincia de Granada<sup>16</sup>, hemos identificado el *Phlebotomus perniciosus* como vector en España, no obstante se desconoce si puede existir algún huésped que actúe como reservorio del virus, permitiendo su persistencia durante los meses fríos del año en que no existe circulación de flebotomos, como sucede con otros arbovirus.

En un intento de determinar la posible presencia de algún reservorio de VTOS, estamos realizando un estudio sobre grandes mamíferos (caballos, vacas, cabras, ovejas, cerdos, perros y gatos) que habi-

tan en áreas de la provincia de Granada donde se ha detectado VTOS en flebotomos. Para ello se han seleccionado 200 sueros de cada una de estas especies, en los que investigaremos la presencia de VTOS tanto por cultivo como por técnicas de amplificación genómica, así como la susceptibilidad de dichas especies a la infección por VTOS mediante detección de anticuerpos específicos por inmunofluorescencia indirecta y neutralización de efecto citopático.

La caracterización genética a partir de diferentes fragmentos genómicos de los VTOS aislados en Granada ha mostrado divergencias notables con las cepas de referencia aisladas en Italia, entre un 13 y un 18% a nivel de nucleótidos según el fragmento estudiado<sup>13,16</sup>, lo que demuestra la existencia de una variante de VTOS propia de nuestro entorno. Recientemente Ximena Collao del CNM ha llevado a cabo también la secuenciación de un fragmento importante del segmento M (gen que codifica la poliproteína precursora de las 2 glicoproteínas G1 y G2), y tras comparar los resultados con los de cepas italianas y aislados de Portugal y Francia, ha observado que cepas portuguesas, francesas y españolas agrupan en un cluster diferente a la cepa italiana en un 15-20%. Las diferencias genómicas apuntadas pueden tener repercusiones desde el punto de vista diagnóstico, ya que con algunos de los cebadores genéricos empleados en técnicas de RT-PCR puede no detectarse la variante española.

Para evitar este hecho hemos desarrollado una técnica de PCR y detección en tiempo real con sondas Taqman, que amplifica una región muy conservada de VTOS (extremo 3' del segmento S) y que permite detectar con una alta sensibilidad y especificidad cualquier variante de VTOS (observación no publicada).

Consideramos, por todo lo expuesto, que el virus Toscana debe investigarse en nuestro medio, entre los virus productores de cuadros neurológicos agudos, fundamentalmente meningitis linfocitaria, sobre todo en meses de verano.

## Bibliografía

1. Verani P, Nicoletti L, Ciufolini MG. Antigenic and biological characterization of Toscana virus, a new Phlebotomus fever group virus isolated in Italy. *Acta Virol* 1984;28:39-47.
2. Ehrnst A, Peters CJ, Niklasson B, Svedmyr A, Holmgren B. Neurovirulent Toscana virus (a sandfly fever virus) in Swedish man after a visit to Portugal. *Lancet* 1985;1:1212-3.
3. Balducci M. Virus transmission to man from Phlebotomus flies: role of the Tuscany virus (Bunyaviridae, Phlebovirus) in the etiology of infections of the central nervous system. *Parassitologia* 1988;30:179-85.
4. Nicoletti L, Verani P, Cacioli S, et al. Central nervous system involvement during infection by Phlebovirus Toscana of residents in natural foci in central Italy (1977-1988). *Am J Trop Med Hyg* 1991;45:429-34.
5. Valassina M, Meacci F, Valensin PE, Cusi MG. Detection of neurotropic viruses circulating in Tuscany: the incisive role of Toscana virus. *J Med Virol* 2000;60:86-90.

6. Navarro JM, Fernández C, Pérez M, Sanbonmatsu S, de la Rosa M, Sánchez MP. Meningitis por virus Toscana en España: descripción clínica de 17 casos. *Med Clin (Barc)* 2004;122:420-2.
7. Beaty BJ, Calisher CH. Bunyaviridae- Natural History. *Curr Top Microbiol Immunol* 1991;169:27-78.
8. Charrel RN, Izri A, Temmam S, Lamballerie X, Parola P. *Emerg Infect Dis* 2006;12:1299-300.
9. Gil Collado J, Morillas Marquez F, Sanchis Marin MC. Los flebotomos en España. *Rev San Hig Pub* 1989;63:15-34.
10. Dionisio D, Valassina M, Ciufolini MG, et al. Encephalitis without meningitis due to sandfly fever virus serotype Toscana. *Clin Infect Dis* 2001;32:1241-3.
11. Mendoza-Montero J, Gámez-Rueda MI, Navarro-Marí JM, de la Rosa-Fraile M, Oyonarte-Gómez S. Infections due to sandfly fever virus serotype Toscana in Spain. *Clin Infect Dis* 1998;27:434-6.
12. Echevarría JM, de Ory F, Guisasaola ME, et al. Acute meningitis due to Toscana virus infection among Spanish patients from both the Spanish Mediterranean region and the region of Madrid. *J Clin Virol* 2003;26:79-84.
13. Sánchez-Seco MP, Echevarría JM, Hernández L, Estévez D, Navarro-Marí JM, Tenorio A. Detection and identification of Toscana and other Phleboviruses by RT-Nested-PCR assays with degenerated primers. *J Med Virol* 2003;71:140-9.
14. Valassina M, Valentini M, Valensin PE, Cusi MG. Fast duplex one-step RT-PCR for rapid differential diagnosis of entero- or toscana virus meningitis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002;43:201-5.
15. Ciufolini MG, Fiorentini C, di Bonito P, Mochi S, Giorgi C. Detection of Toscana virus-specific immunoglobulins G and M by an enzyme-linked immunosorbent assay based on recombinant viral nucleoprotein. *J Clin Microbiol* 1999;37:2010-2.
16. Sanbonmatsu-Gámez S, Pérez-Ruiz M, Collao X, Sánchez-Seco MP, Morillas-Márquez F, de la Rosa-Fraile M, et al. Toscana virus in Spain. *Emerg Infect Dis* 2005;11:1701-7.
17. De Ory F, Sanz JC, Minguito T, Ramírez R. Seroprevalencia edad dependiente frente al virus Toscana en la comunidad de Madrid: años 1993-1994 y 1999-2000. *Enf Inf Microbiol Clin* 2006 (en prensa).

infectados eliminan los virus por saliva, orina y heces. El ser humano adquiere la infección por la inhalación de aerosoles de materiales contaminados, y a través heridas; el virus de la coriomeningitis linfocitaria (VCML) puede transmitirse por vía vertical y es un virus teratógeno. Los hantavirus pueden causar varios cuadros clínicos: fiebre hemorrágica con síndrome renal, con formas graves, moderadas y leves, y el síndrome pulmonar por hantavirus. Los virus del género arenavirus, con la excepción del VCML, están implicados en la etiología de las fiebres hemorrágicas. Las infecciones por el VCML son habitualmente asintomáticas, pero cuando este virus causa enfermedad puede provocar meningitis aséptica o meningoencefalitis; la infección fetal puede causar abortos o alteraciones congénitas. Carecemos de tratamiento específico para las infecciones por hantavirus y arenavirus. La única forma de prevenir estas enfermedades es reducir el contacto humano con roedores infectados y sus fluidos.

**Palabras clave:** Hantavirus. Arenavirus. VCML. Hantaan. Seoul. Puumala. Virus Sin Nombre. Robovirus. Fiebre hemorrágica. Meningitis. Meningoencefalitis.

### Summary

Rodents virus transmitted to human are included in two genus: hantavirus and arenavirus. Hantavirus and arenavirus can be transmitted to people from infected rodents; infected animals eliminate virus by saliva, urine and feces. Human acquires infection by aerosols inhalation of contaminated materials, and by wounds; vertical transmission can occur with lymphocytic choriomeningitis virus (LCMV) and this virus is a fetal teratogen. Hantavirus can provoke several clinical pictures: hemorrhagic fever with renal syndrome with severe, moderate and slight forms, and hantavirus pulmonary syndrome. Viruses of arenavirus genus, with LCMV exception, are involved in the etiology of the hemorrhagic fevers. Habitually LCMV infections are asymptomatic, but when this virus causes disease it can provoke aseptic meningitis or meningoencephalitis; the foetal infection can cause abortions or congenital alterations. We lack specific treatment for hantavirus and arenavirus infections. To reduce the human contact with infected rodents and its fluids is the only way for the prevention of these diseases.

**Key words:** Hantavirus. Arenavirus. LCMV. Hantaan. Seoul. Puumala. Sin Nombre virus. Robovirus. Hemorrhagic Fever. Meningitis. Meningoencephalitis.

Dentro del amplio grupo de las enfermedades transmitidas al hombre a partir de los animales, se incluye un grupo de agentes zoonóticos que despierta un creciente interés: los virus transmitidos al hombre a partir de los roedores. Estos virus, denominados robovirus (rodent borne virus) incluyen en la actualidad un amplio número de especies clasificadas dentro de dos géneros diferentes: Hantavirus y Arenavirus.

## Hantavirus

### Virología

Los hantavirus forman parte de la familia *Bunyaviridae*, junto a los géneros bunyavirus, nairovirus, phlebovirus y tospovirus. Presentan una morfología muy similar al resto de los miembros de la familia,

## Infecciones por hantavirus y por el virus de la coriomeningitis linfocitaria

**José V. Saz.** Departamento de Microbiología y Parasitología  
Facultad de Medicina. Universidad de Alcalá

Correspondencia: José V. Saz Pérez. Facultad de Medicina.  
Universidad de Alcalá. Ctra. Madrid-Barcelona Km. 33,6.  
28871 Alcalá de Henares Madrid. E-mail: josev.saz@uah.es

### Resumen

Los virus transmitidos al hombre a partir de roedores se incluyen en dos géneros: hantavirus y arenavirus. Los hantavirus y arenavirus pueden transmitirse al hombre a partir de los roedores infectados; los animales

y su genoma está estructurado en una molécula de RNA de polaridad negativa, dividida en tres segmentos.

A pesar de sus similitudes con los demás integrantes de la familia, los hantavirus poseen ciertas características que los diferencian del resto: no presentan reacciones cruzadas con ellos y su secuencia genómica terminal es única. Respecto a la epidemiología de las infecciones que causan, la mayoría de los miembros de la familia *Bunyaviridae* se transmiten al hombre mediante artrópodos (arbovirus), mientras que los hantavirus carecen de un vector biológico y su transmisión se lleva a cabo a través de las excretas de los roedores.

Morfológicamente, los viriones de los hantavirus son esféricos u ovals, con un diámetro medio de 122 nm. El virión posee una estructura característica, con una membrana fosfolipídica que exhibe en su superficie dos glicoproteínas, denominadas G1 y G2. En su interior, englobadas por la membrana se encuentran tres nucleocápsides, cada una de las cuales encierra uno de los tres fragmentos del RNA.

El genoma de los hantavirus está formado por una molécula de RNA monocatenario, de polaridad negativa y trisegmentada; los tres segmentos se denominan S (*small*), M (*medium*) y L (*large*). El RNA vírico codifica cuatro proteínas: la proteína de la nucleocápside, las glicoproteínas G1 y G2, y la RNA-polimerasa. La proteína de la nucleocápside constituye el antígeno mayor de los hantavirus<sup>1</sup> y es la responsable de las reacciones cruzadas entre los distintos virus del género. Las glicoproteínas G1 y G2 son antígenos tipo-específicos, poseen capacidad hemaglutinante e inducen la formación de anticuerpos neutralizantes en los animales huéspedes.

Los viriones de los hantavirus penetran en la célula huésped por endocitosis tras una adhesión inducida por las glicoproteínas G1 y G2. Una vez en el citoplasma se realiza la transcripción. El proceso de ensamblaje vírico tiene lugar en las cisternas del aparato de Golgi. La liberación de los nuevos viriones tiene lugar por gemación, momento en el que adquieren la envoltura fosfolipídica, la mayoría a partir del aparato de Golgi, aunque algunos hantavirus pueden hacerlo a partir de la membrana citoplasmática.

Los hantavirus son sensibles al desoxicolato, al éter y al cloroformo. Son estables a temperaturas entre 4 y 20 °C durante al menos doce horas, pero se inactivan rápidamente cuando la temperatura es superior a los 37 °C. También se inactivan con cifras extremas de pH y con altas concentraciones salinas.

## Clasificación

El elevado número de virus pertenecientes a este género y sus complejas relaciones, determina que la clasificación de este grupo de virus sea realmente difícil. Durante los últimos años se han aislado o detectado un elevado número de virus pertenecientes a este grupo, muchos de ellos, ya sea en pacientes o en roedores, solamente han sido identificados mediante la detección de fragmentos genómicos, lo que impide un estudio completo del virus y por lo tanto su correcta caracterización. Los criterios taxonómicos em-

pleados para la clasificación de los hantavirus incluyen, además de la caracterización genómica, el incremento del título de anticuerpos detectado mediante seroneutralización, la detección de diferencias en las secuencias de aminoácidos de la proteína de la nucleocápside y de las glicoproteínas G1 y G2, y la especie de roedor que actúa como reservorio del virus.

En la actualidad se reconocen cerca de una treintena de hantavirus diferentes, entre los cuales han demostrado capacidad de producir enfermedad en el ser humano los virus Hantaan, Puumala, Seoul, Dobrava, Saarema, Sin Nombre, Black Creek Canal, Bayou, New York, Andes, Choclo, Orán, Jujuitiba, Laguna Negra, Hu39694 y Lechiguana.

## Epidemiología

El reservorio fundamental de los hantavirus son los roedores, incluyendo especies salvajes, de origen urbano, incluso algunas de las empleadas como animales de experimentación. Dentro de la familia *Muridae* se encuentran tres subfamilias que incluyen a todas las especies identificadas como reservorios de hantavirus: *Murinae*, *Arvicolinae* y *Sigmodontinae*. En general, cada hantavirus tiene su reservorio en una determinada especie de roedor (Tabla 1), aunque un mismo virus tiene la capacidad de infectar a diferentes especies de roedores, y una especie de roedor puede resultar infectada por varios hantavirus<sup>2</sup>.

Los animales infectados presentan una infección asintomática y eliminan virus por saliva, orina y heces. Los virus excretados pueden permanecer viables durante aproximadamente dos semanas<sup>3</sup>. La especie de roedor infectada condiciona el tiempo de eliminación que puede variar entre unas pocas semanas y un año. La infección se mantiene en la naturaleza gracias a la transmisión entre los roedores que se realiza habitualmente mediante la transmisión por vía respiratoria; el virus es inhalado por los animales a partir de aerosoles formados con materiales contaminados con las secreciones. La contaminación de alimentos por la saliva y su posterior ingesta, así como la mordedura<sup>4</sup>, pueden ser otros mecanismos de transmisión entre los roedores.

La transmisión de hantavirus al hombre tiene lugar generalmente a través de la inhalación de aerosoles originados a partir de materiales contaminados por orina, heces o saliva de roedores infectados. Más raramente el hombre se infecta mediante la mordedura de un animal o por la contaminación de heridas o excoiaciones en la piel. No se ha podido demostrar la transmisión interhumana<sup>5,6</sup>, ni por vía materno-fetal, ni por contacto directo persona a persona.

Las infecciones humanas por hantavirus aparecen más frecuentemente en el ambiente rural y tiene relación con profesiones o actividades realizadas en la naturaleza. Sin embargo también pueden aparecer en entornos urbanos cuando están causadas por el virus Seoul<sup>7</sup>. En laboratorios de investigación se han descrito brotes epidémicos causados por este mismo virus<sup>4</sup>.

Teniendo en cuenta las características epidemiológicas descritas para este grupo de virus, presentan un alto riesgo para estas infec-

Tabla 1. Hantavirus patógenos para el hombre: reservorios y enfermedad

Virus	Reservorio	Enfermedad
Hantaan	<i>Apodemus agrarius</i>	FHSR grave (fiebre hemorrágica de Corea)
Seoul	<i>Rattus norvegicus</i>	FHSR moderada
Puumala	<i>Clethrionomys glareolus</i>	FHSR leve (nefropatía epidémica)
Dobrava	<i>Apodemus flavicollis</i>	FHSR grave
Saarema	<i>Apodemus agrarius</i>	FHSR leve
Sin Nombre	<i>Peromyscus maniculatus</i>	Síndrome pulmonar por hantavirus
New York	<i>Peromyscus leucopus</i>	Síndrome pulmonar por hantavirus
Black Creek Canal	<i>Sigmodon hispidus</i>	Síndrome pulmonar por hantavirus
Bayou	<i>Oryzomys palustris</i>	Síndrome pulmonar por hantavirus
Andes	<i>Oligoryzomys longicaudatus</i>	Síndrome pulmonar por hantavirus
Choclo	<i>Oligoryzomys fulvescens</i>	Síndrome pulmonar por hantavirus
Orán	<i>Oligoryzomys longicaudatus</i>	Síndrome pulmonar por hantavirus
Juquitiba	Desconocido	Síndrome pulmonar por hantavirus
Laguna Negra	<i>Calomys laucha</i>	Síndrome pulmonar por hantavirus
Lechiguanas	<i>Oligoryzomys flavescens</i>	Síndrome pulmonar por hantavirus
Hu39694	Desconocido	Síndrome pulmonar por hantavirus

FHSR: Fiebre hemorrágica con síndrome renal

ciones los trabajadores de empresas de desratización o de control de roedores, las profesiones cuya actividad laboral se desarrolla en el campo, como agricultores, ganaderos, leñadores<sup>8</sup> o guardas forestales, y los grupos que de forma más o menos esporádica realizan actividades en zonas rurales (soldados, cazadores, pescadores, excursionistas...etc.). También se consideran poblaciones de riesgo los profesionales que trabajan directamente con hantavirus y los que se encargan del cuidado y manejo de roedores de laboratorio.

Los hantavirus se encuentran distribuidos de forma prácticamente universal, si bien aquellos que se relacionan con enfermedad humana se localizan en tres amplias áreas: sudeste asiático, Europa y América. En el este de Asia los hantavirus más importantes son los virus Hantaan y Seoul. En Europa se encuentran el virus Puumala localizado preferentemente en el norte del continente, Saarema en el centro y este de Europa, y Dobrava en el área balcánica. En América del Norte se han identificado los virus Sin Nombre, Black Creek Canal, Bayou y New York, y en Sudamérica los hantavirus, Andes, Choclo, Orán, Juquitiba, Laguna Negra, Hu39694 y Lechiguanas.

### Manifestaciones Clínicas

Las infecciones causadas por los hantavirus dan lugar a diferentes cuadros clínicos. Cuando aún no se habían descrito casos en el continente americano, todas estas enfermedades fueron englobadas bajo el nombre común de “fiebre hemorrágica con síndrome renal” (FHSR). A pesar de esta denominación, no todos los cuadros clínicos responden a esta descripción: un elevado porcentaje de los

pacientes con infección por el virus Hantaan no presentan fenómenos hemorrágicos, y aunque la denominación de la infección por el virus Puumala es “nefropatía epidémica”, existen casos sin afectación renal. En la infección por el virus Seoul las manifestaciones hepáticas pueden ser, incluso más patentes que las renales. Por otra parte, la enfermedad por hantavirus que se manifiesta en los enfermos americanos fue denominada “síndrome pulmonar por hantavirus” por cursar de forma característica con afectación respiratoria.

### Virus Hantaan y Dobrava

La infección por el virus Hantaan es conocida como “fiebre hemorrágica de Corea”, se localiza geográficamente en el sudeste asiático y se corresponde con una de las formas graves de FHSR. La enfermedad causada por el virus Dobrava, que aparece en los países de la región balcánica, es clínicamente indistinguible de la infección provocada por el virus Hantaan. Las infecciones causadas por estos dos virus, tras un periodo de incubación que varía entre dos y tres semanas, evolucionan en cinco fases características: febril, hipotensiva, oligúrica, diurética y de convalecencia. La enfermedad presenta una elevada mortalidad que puede superar el 10%<sup>9</sup>. Las causas de muerte más frecuentes son: shock cardiovascular, hemorragias pulmonares y accidentes cerebro-vasculares.

La fase febril, de tres a siete días de duración, comienza de una forma abrupta, con fiebre de 40°C y escalofríos, cefalea, malestar general, debilidad y mialgias generalizadas. A este cuadro inicial se añaden posteriormente otros síntomas como anorexia, vértigos, dolor



ocular y dolor de espalda. Hacia el final de esta fase pueden aparecer los primeros fenómenos hemorrágicos que inicialmente aparecen como inyección conjuntival, y petequias que pueden localizarse en pliegues axilares, cara, cuello, paladar blando o región anterior del tórax.

La fase hipotensiva es también de aparición brusca y puede durar de unas pocas horas a dos días. En este periodo el paciente presenta taquicardia, hipotensión, disminución de la conciencia e incluso un estado confusional. Los fenómenos hemorrágicos son llamativos. En las formas graves, si la presión sanguínea no se recupera con rapidez puede aparecer un shock cardiovascular. En esta fase existe proteinuria, acompañada de una discreta hematuria, elevación del hematocrito, leucocitosis y trombocitopenia.

Los enfermos que superan la fase hipotensiva entran en la fase oligúrica, en la que se suele normalizar la presión sanguínea, aunque en un elevado porcentaje de pacientes puede aparecer hipertensión. En esta fase aparecen náuseas y vómitos, y se produce una elevación de la urea y de la creatinina sérica. En este momento evolutivo es en el que los fenómenos hemorrágicos son más evidentes, y pueden presentarse otras complicaciones graves como edema pulmonar. Aproximadamente el 50% de los fallecimientos ocurren en esta fase.

Tras este periodo llega la fase diurética o de recuperación clínica que puede durar días o semanas. La diuresis puede tardar en restablecerse, pero cuando lo hace el enfermo se encuentra poliúrico (entre tres y seis litros diarios) y recupera el equilibrio hidroelectrolítico.

La fase de convalecencia puede durar entre dos y tres meses. La recuperación total es la norma, aunque en algunos enfermos puede persistir una anemia moderada.

### *Virus Seoul*

A pesar de que el virus Seoul tiene una distribución mundial (sus reservorios son *R. norvegicus* y *R. rattus*), las infecciones por este hantavirus se han descrito solamente en algunas ciudades asiáticas<sup>10</sup> y en relación con brotes epidémicos cuyo origen fueron roedores de laboratorio<sup>11</sup>.

En general, la enfermedad es menos grave que la causada por los virus Hantaan y Dobrava, con una mortalidad de alrededor del 1%. Las fases clínicas descritas para la "fiebre hemorrágica de Corea" no se encuentran claramente diferenciadas y son difíciles de reconocer. Las manifestaciones hemorrágicas son mínimas y las alteraciones hepáticas pueden ser incluso más frecuentes que las renales<sup>12</sup>.

### *Virus Puumala*

El virus Puumala provoca la denominada "nefropatía epidémica", la forma más leve de todas las infecciones causadas por Hantavirus, siendo su mortalidad baja (varía entre el 0% y el 0,4%)<sup>3</sup>. En esta infección las manifestaciones renales predominan claramente sobre las hemorrágicas<sup>3</sup>. Clínicamente se caracteriza por comenzar de

forma aguda con fiebre, cefalea, dolor de espalda y abdominal, síntomas que se acompañan de alteraciones renales, el hecho más relevante de la entidad. Las pruebas de laboratorio demuestran proteinuria y elevación de la creatinina sérica, así como microhematuria. La recuperación es generalmente completa y sin secuelas, aunque en algunos pacientes puede aparecer hipertensión como complicación secundaria tardía<sup>14</sup>.

El virus Saarema podría estar relacionado con cuadros similares a los causados por el virus Puumala detectados en los países del este de Europa<sup>3</sup>.

### *Hantavirus americanos*

Los hantavirus Sin Nombre, Black Creek Canal, Bayou, New York, Andes, Choclo, Orán, Juquitiba, Laguna Negra, Hu39694 y Lechiguanas, identificados en el continente americano están involucrados en un cuadro clínico denominado "síndrome pulmonar por hantavirus". A diferencia del resto de hantavirus que se encuentran relacionados con afectación renal y con la presencia de fenómenos hemorrágicos, los hantavirus del nuevo mundo causan un cuadro respiratorio de elevada mortalidad.

La enfermedad cursa clínicamente como un "distress respiratorio del adulto" muy grave<sup>15</sup>, en el que las formas leves o moderadas son muy raras<sup>16</sup>. La enfermedad comienza como un cuadro febril acompañado de mialgias, cefalea, tos, náuseas y vómitos. Posteriormente aparecen otros síntomas, entre los que destaca la tos. Muy rápidamente, habitualmente antes de las 24 horas, el enfermo desarrolla un edema pulmonar progresivo, con hipoxia e hipotensión graves, que frecuentemente conduce a bradicardia sinusal, taquicardia ventricular o fibrilación. Existe una grave afectación hemodinámica que puede conducir a un shock cardiovascular por depresión miocárdica. La mortalidad es muy elevada, pudiendo superar incluso el 50%, pero los enfermos que sobreviven curan sin secuelas.

En la fase de estado, la exploración radiológica muestra infiltrados pulmonares intersticiales bilaterales<sup>17</sup>, solos o acompañados de infiltrados alveolares; es frecuente el derrame pleural. Entre los datos hematológicos destaca: trombocitopenia, aumento del número de neutrófilos, y una elevación del hematocrito.

### **Patogenia**

Aunque no se conocen con exactitud los factores determinantes de la fisiopatología de la enfermedad, la información disponible en la actualidad sugiere que las manifestaciones clínicas responden a una intervención del sistema inmune<sup>18</sup>.

En el curso de las infecciones por hantavirus es constante la presencia de alteraciones vasculares, fundamentalmente de un incremento de la permeabilidad capilar que es el responsable de gran parte de las manifestaciones clínicas. El daño capilar podría estar causado por la infección vírica o bien por el depósito de inmunocomplejos. Se ha demostrado que las alteraciones vasculares están relacionadas con la actuación de mediadores celulares como interleuquinas,

leucotrienos, factor tumoral de necrosis alfa (TNF- $\alpha$ ), interferón, histamina, bradiquinina o el factor de activación plaquetaria.

En las biopsias practicadas en enfermos de nefropatía epidémica se ha demostrado una nefritis túbulointersticial aguda con lesiones glomerulares moderadas<sup>19</sup>. Se ha observado un aumento en la expresión del TNF- $\alpha$ , del factor de crecimiento plaquetario y de las moléculas de adhesión endotelial en el área peritubular de la nefrona distal<sup>20</sup>. La alteración de la función renal se caracteriza por un aumento de la permeabilidad glomerular y por una disfunción tubular.

Los fenómenos hemorrágicos, aunque característicos, no son siempre constantes y su etiología responde a un modelo multifactorial. El daño vascular, las alteraciones plaquetarias, la coagulación intravascular diseminada, la uremia y la HLA circulante (*heparin-like activity*) son los factores fundamentales que determinan la aparición de las alteraciones hemorrágicas en las infecciones causadas por hantavirus.

Los hallazgos histopatológicos encontrados en los tejidos pulmonares de los enfermos americanos demuestran un incremento de la permeabilidad, probablemente relacionado con un mecanismo inmunopatológico. Los enfermos con SPH presentan una neumonitis intersticial con un infiltrado mononuclear variable, edema y membranas hialinas focales<sup>21</sup>. Los alvéolos contienen fluidos, fibrina y células inflamatorias, y los septos pulmonares se encuentran edematosos y presentan una hiperplasia de neumocitos tipo I<sup>22</sup>.

## Diagnóstico

El diagnóstico de las infecciones causadas por hantavirus puede realizarse por cultivo y aislamiento en líneas celulares, detección genómica mediante la reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa (RT-PCR), detección de antígenos por técnicas inmunohistoquímicas y por pruebas serológicas. En la práctica clínica, por su rapidez, sencillez, disponibilidad y economía, las técnicas más empleadas son las serológicas.

El diagnóstico serológico se basa en la detección de IgM específica frente a hantavirus o en la demostración de una seroconversión para la IgG<sup>23,24</sup>. Las técnicas más empleadas son la inmunofluorescencia

indirecta, empleando como antígeno células Vero E6 infectadas, y el ELISA, en el que el antígeno utilizado es la proteína de la nucleocápside. Ante un resultado serológico positivo por inmunofluorescencia o ELISA, se recomienda realizar un *western blot* como prueba de confirmación.

La RT-PCR es una prueba muy sensible pero solamente puede emplearse en el periodo virémico de la enfermedad. Las técnicas inmunohistoquímicas han demostrado mayor utilidad para la confirmación post-mortem en casos de síndrome pulmonar por hantavirus<sup>25</sup>. La lentitud del aislamiento vírico y sus requerimientos de bioseguridad plantean graves problemas para su empleo en el diagnóstico clínico de rutina.

## Tratamiento

La ribavirina ha sido el fármaco más empleado en el tratamiento de las infecciones por hantavirus. Se recomienda su empleo de forma precoz en las enfermedades graves causadas por los virus Hantaan, Dobrava y en los enfermos con "síndrome pulmonar por hantavirus".

## Arenavirus (virus de la coriomeningitis linfocitaria)

### Virología de los Arenavirus

Los arenavirus, único género de la familia *Arenaviridae*, comprenden un grupo de virus patógenos humanos, cuyo reservorio son los roedores (robovirus). Cada virus se suele asociar a una especie de roedor que lo mantiene en la naturaleza (Tabla 2). Por sus características antigénicas se dividen en dos grupos: el complejo Tacaribe (Nuevo Mundo) que incluye a los virus Guaranito, Machupo, Junin y Sabiá, y el complejo Lassa-VCML (Viejo Mundo) en el que están los virus Lassa y el de la coriomeningitis linfocitaria (VCML). A excepción del virus de la coriomeningitis linfocitaria (VCML), el resto de los patógenos humanos de esta familia se encuentran relacionados con cuadros de fiebres hemorrágicas: fiebre de Lassa (virus Lassa), fiebre hemorrágica argentina (virus Junin), fiebre hemorrágica boli-

Tabla 2. *Arenavirus* patógenos para el hombre: reservorios y enfermedad

Virus	Reservorio	Enfermedad
Lassa	<i>Mastomys natalensis</i>	Fiebre de Lassa
VCML	<i>Mus musculus</i>	Meningitis, meningoencefalitis, abortos y malformaciones congénitas
Junin	<i>Calomys musculinus</i>	Fiebre hemorrágica argentina
Machupo	<i>Calomys callosus</i>	Fiebre hemorrágica boliviana
Guaranito	<i>Zygodontomys brevicauda</i>	Fiebre hemorrágica venezolana
Sabiá	Desconocido	Fiebre hemorrágica brasileña

VCML: virus de la coriomeningitis linfocitaria

viana, (virus Machupo) fiebre hemorrágica venezolana (Guaranito) y fiebre hemorrágica brasileña (virus Sabiá). Desde el punto de vista de la afectación humana, el más importante de todos ellos es el agente de la fiebre de Lassa<sup>26</sup>.

Las partículas víricas son generalmente esféricas, aunque pueden ser ovoides o incluso pleomórficas; su diámetro puede variar entre 50 y 300 nm. Cuentan con una envoltura lipoproteica que obtienen de la célula huésped. En la superficie se observan unas proyecciones de naturaleza proteica. Dentro del virión se observa un número variable de gránulos que les dan un aspecto "arenoso" característico del que deriva su nombre; estas estructuras son ribosomas procedentes de la célula huésped. El RNA vírico está dividido en dos moléculas: S y L. El fragmento menor (S) codifica la síntesis de la proteína de la cápside y de una glicoproteína precursora (GPC) de las glicoproteínas G1 y G2 de la superficie del virión<sup>27</sup>. El segmento mayor (L) codifica la polimerasa viral y una proteína fijadora del cinc. También se observan otras partículas de RNA probablemente de origen celular y carentes de actividad<sup>28</sup>.

Los arenavirus se inactivan mediante disolventes orgánicos como el éter y el cloroformo, y por soluciones desinfectantes como la beta-propiolactona, el hipoclorito sódico y por el desoxicolato de sodio. También pueden perder su actividad al someterlos a un pH ácido, al calor y a las radiaciones ultravioleta.

## Virus de la coriomeningitis linfocitaria (VCML)

### Epidemiología

El huésped primario del VCML es el ratón doméstico (*Mus musculus*). Al igual que ocurre con los hantavirus, los ratones infectados con el VCML presentan una infección asintomática, durante la cual excretan el virus por saliva, orina y heces. Otros roedores, domésticos o salvajes, como los hámsteres, aunque no son los reservorios naturales del virus, pueden contraer la infección a partir de ratones infectados. El VCML se transmite entre los roedores de forma similar a como lo hacen los hantavirus.

Aunque las personas pueden infectarse a partir de las diferentes especies de roedores empleados como mascotas, es muy probable que la mayor parte de las infecciones humanas sean consecuencia de la eliminación de virus por ratones caseros infectados. Las personas se infectan con el VCML por la exposición a materiales contaminados por la orina, las heces o la saliva de roedores infectados. La transmisión puede llevarse a cabo por contacto directo de los materiales infectados con las mucosas, o bien a través de heridas o de zonas escoriadas de la piel. También se puede transmitir el virus a través de la inhalación de aerosoles originados con productos contaminados, o directamente por la mordedura de un roedor infectado. El VCML se puede transmitir verticalmente desde la madre al feto. También se ha demostrado la transmisión a través del trasplante de órganos<sup>29</sup>.

Aunque el VCML presenta una distribución universal, y la infección por este virus puede aparecer en cualquier lugar del mundo, las formas clínicas de coriomeningitis linfocitaria se han comunicado

fundamentalmente en Europa y América<sup>30</sup>. Mediante diferentes estudios serológicos se ha estimado que la prevalencia de infección en la población general oscila entre el 2% y el 5%.

Las personas que entran en contacto con orina, heces, saliva, o sangre de ratones domésticos, bien directamente o a través de elementos contaminados con estos fluidos, presentan un riesgo potencial de contraer la infección. Se consideran grupo de riesgo para la infección los profesionales de laboratorio que trabajan con el VCML. También tienen un mayor riesgo las personas que manejan roedores potencialmente infectados. Los dueños de hámsteres, u otros roedores empleados como mascotas, pueden presentar un alto riesgo para la infección cuando existe la posibilidad de que las mascotas se hayan infectado con el VCML a partir de otras colonias de mascotas o de roedores salvajes. Los fetos humanos tienen un alto riesgo de contraer la infección si la madre está infectada.

### Manifestaciones clínicas

Teniendo en cuenta las cifras de prevalencia obtenidas a partir de estudios serológicos<sup>31,32</sup> y los casos de enfermedad por VCML que se comunican, lo más probable es que la mayor parte de las infecciones por este virus sean subclínicas. Las personas que desarrollan enfermedad lo hacen tras un periodo de incubación que oscila entre 5 y 10 días. El cuadro clínico suele consistir en una meningitis o en una meningoencefalitis<sup>33</sup>, con buen pronóstico en general. La mortalidad es inferior al 1%.

La enfermedad se desarrolla en dos fases. La primera fase se manifiesta como un cuadro pseudogripal con fiebre, malestar general, anorexia, mialgias y cefalea, que puede ir acompañado de náuseas y vómitos. Tras unos días de aparente recuperación aparece la segunda fase de la enfermedad. En esta fase, también febril, los síntomas característicos se corresponden con la afectación meníngea o con un cuadro de encefalitis (somnia, confusión, alteraciones sensitivas y motoras). El VCML puede causar también hidrocefalia y más raramente mielitis. La mayoría de los enfermos que han sufrido una meningitis o una meningoencefalitis por el VCML se recuperan sin secuelas.

Durante la primera fase de la enfermedad las alteraciones sanguíneas más frecuentes son leucopenia y trombocitopenia<sup>34</sup>. Las enzimas hepáticas también pueden estar elevadas, de hecho, se han demostrado lesiones hepáticas en primates<sup>35</sup>. En la segunda fase de la enfermedad, cuando aparece la afectación neurológica, se incrementan los niveles de glucosa en el líquido cefalorraquídeo.

La infección en la embarazada se puede transmitir al feto. La infección fetal por el VCML, cuando ocurre en las primeras etapas del embarazo, puede provocar abortos o alteraciones congénitas<sup>36, 37</sup>. Las alteraciones más frecuentes son: hidrocefalia, coriorretinitis y retraso cognitivo.

### Diagnóstico

Las pruebas más habituales en el diagnóstico de la infección por el VCML son las serológicas. Los tests serológicos más utilizados son la inmunofluorescencia indirecta y el ELISA que detectan anticuerpos

frente a la proteína de la nucleocápside. La detección de IgM específica tiene valor diagnóstico y puede realizarse tanto en suero como en líquido cefalorraquídeo<sup>38</sup>. Para el diagnóstico de estas infecciones, también se pueden intentar el cultivo y aislamiento en líneas celulares, aunque es una técnica lenta, así como la detección del genoma vírico mediante la RT-PCR.

### Tratamiento

Cuando la infección por el VCML se manifiesta como una meningitis aséptica, una encefalitis, o una meningoencefalitis es necesaria la hospitalización y el tratamiento de apoyo. Aunque en algunos estudios se ha mostrado que la ribavirina puede ser eficaz *in vitro* contra el VCML, en la actualidad no hay pruebas suficientes que avalen su empleo en el tratamiento de estas infecciones.

## Prevención de las infecciones por robovirus

Ante la ausencia de vacunas específicas, de eficacia contrastada, para la prevención de las enfermedades causadas por robovirus, las medidas para evitar la transmisión a partir de los roedores son comunes a todas ellas, ya que se basan en evitar o reducir al mínimo el contacto con los animales o con sus secreciones.

En las zonas urbanas, ante la imposibilidad de la erradicación de los roedores, es muy importante realizar un buen control de sus poblaciones mediante campañas periódicas. En el ambiente rural estas medidas son impracticables, por lo que la prevención debe ir dirigida a evitar el contacto entre el hombre y los roedores. Son muy importantes las medidas para evitar el acceso de los roedores a las viviendas, como sellar posibles huecos, emplear trampas y el uso de rodenticidas. En aquellas zonas donde sea imposible evitar la entrada de roedores (establos, almacenes, graneros...etc.) es importante no formar aerosoles durante las tareas de limpieza (barrido) y procurar una ventilación amplia y eficaz.

Es preciso limpiar minuciosamente las zonas que puedan estar contaminadas con los fluidos de roedores potencialmente infectados (sin formar aerosoles). Limpiar con agua jabonosa, si es posible, y tras el lavado impregnar abundantemente todas las superficies con hipoclorito sódico al 10%. Si encuentra un roedor muerto es preciso rociarlo con lejía, envolverlo cuidadosamente en una bolsa de material plástico y depositarlo en un recipiente adecuado.

Para evitar la infección a partir de roedores de laboratorio, se deberían investigar mediante técnicas serológicas, todos los lotes de animales, desechando completamente aquellos en los que aparecen ejemplares positivos. Para el personal que trabaja con estos animales se recomienda el empleo de ropa protectora, guantes de látex, mascarillas y gafas de protección. Todo el material potencialmente contaminado debería incinerarse o esterilizarse.

En el caso de los roedores empleados como mascotas debería testarse los lotes al igual que en el caso de los animales de experimentación. Es muy importante que en las granjas, criaderos y comercios de estos animales se establezcan medidas de control estrictas para evitar su

contacto con roedores salvajes. Aquellas personas que tengan roedores como mascotas deberían realizar un cuidadoso lavado de manos con agua y jabón tras el contacto directo con ellos, así como evitar el contacto de los dedos con las mucosas (oral, nasal, conjuntival o genital) antes del lavado. Estas medidas de higiene deberían de ser aún más estrictas en el caso de las mujeres embarazadas.

## Bibliografía

- Gonzalez-Scarano F, Nathanson N. Bunyaviruses. En: Fields BN, Knipe DM, Chanock RM, *et al.* (ed). *Fields Virology*. New York: Raven Press 1990:1195-228.
- Rawlings JA, Torres-Martínez N, Neil SU, *et al.* Cocirculation of multiple hantaviruses in Texas, with characterization of the small (S) genome of a previously undescribed virus of cotton rats (*Sigmodon hispidus*). *Am J Trop Med Hyg* 1996;55:672-9.
- Vapalathi O, Mustonen J, Lundkvist A, *et al.* Hantavirus infections in Europe. *Lancet Infect Dis* 2003;3:653-61.
- Lee HW. Hemorrhagic fever with renal syndrome in Korea. *Rev Infect Dis* 1989;11(suppl 4):S864-76.
- Howard MJ, Doyle TJ, Koster FT, *et al.* Hantavirus pulmonary syndrome in pregnancy. *Clin Infect Dis* 1999;29:1538-44.
- Castillo C, Naranjo J, Sepulveda A, Ossa G, Levy H. Hantavirus pulmonary syndrome due to Andes virus in Temuco, Chile: clinical experience with 16 adults. *Chest* 2001;120:548-54.
- Lee HW, Van der Groen G. Hemorrhagic fever with renal syndrome. *Prog Med Virol* 1989;36:62-102.
- Van Loock F, Thomas I, Clement J, Ghoos S, Colson P. A case-control study after an hantavirus infection outbreak in the south of Belgium: who is at risk? *Clin Infect Dis* 1999;28:834-9.
- Papa A, Antoniadis A. Hantavirus infections in Greece-an update. *Eur J Epidemiol* 2001;17:189-94.
- Lee PW, Meegan JM, Tkachenko EA, *et al.* Serologic techniques for detection of Hantaan virus infection, related antigens and antibodies. En: Lee HW, Dalrymple JM (Ed). *Manual of hemorrhagic fever with renal syndrome*. Seoul: Institute for Viral Diseases, Korea University, 1989:75-106.
- Desmyter J, LeDuc JW, Johnson KM, Brasseur F, Deckers C, Van Ypersele de Stribou C. Laboratory-rat associated outbreak of haemorrhagic fever with renal syndrome due to Hantaan-like virus in Belgium. *Lancet* 1983;2:1445-8.
- Kim YS, Ahn C, Han JS, Kim S, Lee JS, Lee PW. Hemorrhagic fever with renal syndrome caused by the Seoul virus. *Nephron* 1995;71:419-27.
- Settergren B, Leschinskaya E, Zagidullin I, Fazlyeva R, Khunafina D, Niklasson B. Hemorrhagic fever with renal syndrome: comparison of clinical course in Sweden and in the Western Soviet Union. *Scand J Infect Dis* 1991;23:549-52.
- Makela S, Ala-Houhala I, Mustonen J, *et al.* Renal function and blood pressure five years after puumala virus-induced nephropathy. *Kidney Int* 2000;58:1711-8.

15. Foucar K, Nolte KB, Feddersen RM, *et al.* Outbreak of Hantavirus pulmonary syndrome in the southwestern United States. Response of pathologists and other laboratorians. *Am J Clin Pathol* 1994;101(Suppl 1):S1-5.
16. Simonsen L Dalton MJ, Breiman RF, *et al.* Evaluation of magnitude of the 1993 hantavirus outbreak in the southwestern United States. *J Infect Dis* 1995;172:729-33.
17. Peterson MC, Bastian BV, Tatton JA. Radiologic findings of the hantavirus pulmonary syndrome. *West J Med* 1996;164:76-7.
18. Groen J, Gerding MN, Koeman JP, *et al.* A macaque model for Hantavirus infections. *J Infect Dis* 1995;172:38-44.
19. Mustonen J, Helin H, Pietila K, *et al.* Renal biopsy findings and clinicopathologic correlations in nephropathia epidemica. *Clin Nephrol* 1994;41:121-6.
20. Temonen M, Mustonen J, Helin H, Pasternack A, Vaheri A, Holthofer H. Cytokines, adhesion molecules, and cellular infiltration in nephropathia epidemica kidneys: an immunohistochemical study. *Clin Immunol Immunopathol* 1996;78:47-55.
21. Zaki SR, Greer PW, Coffield LM, *et al.* Hantavirus pulmonary syndrome. Pathogenesis of an emerging infectious disease. *Am J Pathol* 1995;146:552-79.
22. Lyubsky S, Gavrilovskaya I, Luft B, Mackow E. Histopathology of *Peromyscus leucopus* naturally infected with pathogenic NY-1 hantaviruses: pathologic markers of HPS viral infection in mice. *Lab Invest* 1996;74:627-33.
23. Ivanov AP, Tkachenko EA, Petrov VA, *et al.* Enzyme immunoassay for the detection of virus specific IgG and IgM antibody in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *Arch Virol* 1988;100:1-7.
24. Niklasson B, Tkachenko EA, Ivanov AP, *et al.* Hemorrhagic fever with renal syndrome: evaluation of ELISA for detection of Puumala-virus-specific IgG and IgM. *Res Virol* 1990;141:637-48.
25. Nolte KB, Feddersen RM, Foucar K, *et al.* Hantavirus pulmonary syndrome in the United States: a pathological description of a disease caused by a new agent. *Hum Pathol* 1995;26:110-20.
26. Rodas JD, Lukashevich IS, Zapata JC, *et al.* Mucosal arenavirus infection of primates can protect them from lethal hemorrhagic fever. *J Med Virol* 2004;72:424-35.
27. McCormick JB. Arenaviruses. En: Fields BN, Knipe DM, Chanock RM, *et al.* (ed). *Fields Virology*. New York: Raven Press, 1990:1245-67.
28. Bishop DHL, Auperin DD. Gene structure and organization in arenaviruses. *Curr Top Microbiol Immunol* 1987;133:5-18.
29. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Lymphocytic choriomeningitis virus infection in organ transplant recipients--Massachusetts, Rhode Island, 2005. *MMWR* 2005;54:537-9.
30. Kunz S, de la Torre JC. Novel antiviral strategies to combat human Arenavirus infections. *Curr Mol Med* 2005;5:735-51.
31. Kallio-Kokko H, Laakkonen J, Rizzoli A, *et al.* Hantavirus and arenavirus antibody prevalence in rodents and humans in Trentino, Northern Italy. *Epidemiol Infect* 2006;134:830-6.
32. Lledo L, Gegundez MI, Saz JV, *et al.* Lymphocytic choriomeningitis virus infection in a province of Spain: analysis of sera from the general population and wild rodents. *J Med Virol* 2003;70:273-5.
33. Jahrling PB, Peters CJ. Lymphocytic choriomeningitis virus. A neglected pathogen of man. *Arch Pathol Lab Med* 1992;116:486-8.
34. Vanzee BE, Douglas RG, Betts RF, *et al.* Lymphocytic choriomeningitis in university hospital personnel. *Am J Med* 1975;58:803-7.
35. Lukashevich IS, Rodas JD, Tikhonov II, *et al.* LCMV-mediated hepatitis in rhesus macaques: WE but not ARM strain activates hepatocytes and induces liver regeneration. *Arch Virol* 2004;149:2319-36.
36. Barton LL, Mets MB, Beauchamp CL. Lymphocytic choriomeningitis virus: emerging fetal teratogen. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1715-6.
37. Sheinbergas MM, Lewis VJ, Thacker WL, Verikiene VV. Serological diagnosis in children infected prenatally with lymphocytic choriomeningitis virus. *Infect Immun* 1981;31:837-8.
38. Lehmann-Grube F, Kallay M, Ibscher B, Schwartz R. Serologic diagnosis of human infection with lymphocytic choriomeningitis virus: comparative evaluation of seven methods. *J Med Virol* 1979;4:125-36.