

Actualización sobre fiebres hemorrágicas virales

Updating on viral hemorrhagic fevers

Dr. Luis Acao Francois; Dr. José A. Betancourt Bethencourt; MSc. Yanira Gonzales Ronquillo

Universidad de Ciencias Médicas. Camagüey, Cuba.

RESUMEN

Fundamento: en el mundo emergen nuevos brotes de fiebres hemorrágicas virales, al mismo tiempo que antiguos brotes resurgen.

Objetivo: facilitar información a estudiantes y trabajadores de la salud.

Métodos: se realizó una búsqueda bibliográfica en la red Infomed en las bases de datos EBSCO, PUBMED y SCIELO con los descriptores fiebres hemorrágicas virales y viral hemorrhagic fever.

Desarrollo: se caracterizó este grupo de enfermedades en su conjunto, se analizaron las coincidencias y las medidas generales para prevención y control.

Conclusiones: es una información útil para el profesional y estudiante de la salud, pues coinciden en la utilización de métodos participativos de equipos transdisciplinarios, la generación de bases de datos confiables y efectivas, la diversificación de métodos analíticos y la necesidad de preparación del personal de salud para enfrentar los brotes epidémicos.

DeSC: FIEBRE HEMORRÁGICA CON SÍNDROME RENAL/ epidemiología; FIEBRE HEMORRÁGICA CON SÍNDROME RENAL/prevención & control; BROTES DE ENFERMEDADES; GENOMA VIRAL; LITERATURA DE REVISIÓN COMO ASUNTO.

ABSTRACT

Background: outbreaks of viral hemorrhagic fevers are emerging and reemerging around the world.

Objective: to provide information for health workers and students.

Methods: a bibliographic search was made in Infomed (in the data bases EBSCO, PUBMED and Scielo) with the descriptors fiebres hemorrágicas virales and viral hemorrhagic fevers.

Development: this group of diseases was characterized as a whole. The coincidences and general measures for control and prevention were analyzed.

Conclusions: this paper is condensed and useful information for health professionals and students since there are coincidences in the use of participatory methods of transdisciplinary teams, in the generation of reliable and effective data bases, in the diversification of analytical methods and in the necessity of preparing the health staff to face these epidemic outbreaks.

DeSC: HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME/epidemiology; HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME/prevention & control; DISEASE OUTBREAKS; GENOME, VIRAL; REVIEW LITERATURE AS TOPIC.

INTRODUCCIÓN

Las fiebres hemorrágicas virales (FHV) son un grupo de enfermedades causadas por virus, que provocan trastornos sistémicos frecuentemente fatales, que alcanzan en ocasiones una mortalidad del 90 %. Si bien hay diferencias entre las FHV, de acuerdo al agente etiológico, tienen en común la respuesta febril, malestar general, coagulopatía y permeabilidad vascular, que culmina en la muerte en muchos casos. Estas enfermedades afectan a más de 100 millones de personas en el mundo y hacen perecer a 60 000 cada año. ¹

El objetivo del presente trabajo es facilitar información a estudiantes y trabajadores de la salud, a cerca de este tema.

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica en la red de Infomed (bases de datos EBSCO, PUBMED y

Scielo) con los descriptores: fiebres hemorrágicas virales y viral hemorrhagic fever. La revisión abarcó 63 artículos de los que se seleccionaron 30, uno de Scielo, ocho de Pubmed y el resto de Ebsco.

DESARROLLO

Causas

Entre las enfermedades virales que se conocen como fiebres hemorrágicas se destacan:

- Dengue ² y fiebre amarilla.

El virus del dengue es la más prevalente entre las enfermedades producidas por el mosquito *Aedes Aegyptis*, en el caso del dengue hemorrágico se presentan cada año 500 000 mil casos con una mortalidad que varía entre un 1 y un 5 %.

La fiebre amarilla es la segunda más importante en prevalencia después del dengue, causa alrededor de 200 000 mil casos por año con una mortalidad que varía entre el 15 % y el 30 %.

-. Ébola ^{2,3} y Marburg

Causan brotes esporádicos entre humanos, se han presentado en África Central y más recientemente en África del Este con mortalidad que varía entre el 25 y el 90 %. Se piensa que el reservorio natural sean los murciélagos.

-. Alkhumra ⁴ y la enfermedad viral del bosque de Kyasanur

Alkhumra es producido por un flavivirus miembro de las encefalitis de los mamíferos provocadas por garrapatas, su mortalidad oscila entre el 2 y el 10 %.

La enfermedad viral del bosque de Kyasanur, igualmente un flavivirus, circula en mamíferos y pájaros de la India, Arabia Saudita y República China. Se transmite por garrapatas del bosque a los humanos, esto provoca una enfermedad febril usualmente hemorrágica.⁵⁻⁸

-. Fiebre hemorrágica lujó y fiebre hemorrágica lassa. ^{9,10}

Estas son de la familia Arenaviridae, se transmiten por roedores y causan 300 000 mil casos en África del Este con una mortalidad del 1 % que puede ascender a 15 y 30 % en brotes hospitalarios.

-. Machupo, Guanarito y Junin son de la familia Arenaviridae, conocidos como virus de fiebre hemorrágica sudamericana. ⁵ Circulan en roedores y la transmiten ocasionalmente al hombre a través de la orina y las heces de los portadores. Pueden alcanzar mortalidades entre el 15 al 30 %.

-. Fiebre hemorrágica Hanta virus; ⁶ Fiebre hemorrágica Crimea Congo, ⁷ Fiebre del valle de Rift; síndrome de fiebre severa con trombocitopenia y fiebre hemorrágica con síndrome renal. ⁸

Estos pertenecen a la familia Bunyaviridae, su creciente importancia radica en que se han presentado brotes en lugares donde no son endémicos y se muestra la tendencia a continuar la expansión a otras regiones. El virus de la fiebre del valle de Rift se transmite por mosquitos y causa brotes esporádicos en países africanos y en la península arábiga con variada mortalidad. La fiebre hemorrágica con síndrome renal tiene rangos de mortalidad que oscilan entre 1 al 16 % en Asia y el lejano este de Rusia.

En África, circulan los virus causantes de la enfermedad de Chikungunya, de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo, del dengue, de la fiebre amarilla, de la fiebre del valle del Rift, de Lassa y los de las fiebres hemorrágicas de Ébola y de Marburg.

En el Oriente Medio, se encuentran los virus responsables de la enfermedad de Chikungunya, de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo, del dengue, de la fiebre hemorrágica con síndrome renal, de la fiebre del valle del Rift y de la fiebre hemorrágica de Omsk.

En el Sudeste asiático, Chikungunya, dengue y fiebre hemorrágica con síndrome renal. En Australia, los virus del dengue. En América Central y del Sur, los virus del dengue, la fiebre amarilla y las fiebres hemorrágicas por arenavirus del nuevo mundo.

En Europa oriental, los virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo y los Hantavirus causantes de la fiebre hemorrágica con síndrome renal. En Europa Central y del Norte, se han manifestado los hantavirus causantes de la nefropatía epidémica.

La mayoría de estos virus son pantrópicos y las células dendríticas, los monocitos y los macrófagos son objetivos de ataque del virus, estas células son susceptibles a las FVHs lo que favorece la reproducción del virus (viremia) que modifica las funciones celulares de presentar antígenos y citoquinas, esto pudiera contribuir a la patogénesis observada en la mayoría de las VHF, en los cuales se mani-

fiesta incontrolada replicación viral y altos niveles de viremia (figura).¹

Figura. Distribución global de fiebres hemorrágicas virales¹



<i>Flaviviridae</i>	<i>Bunyaviridae</i>	<i>Arenaviridae</i>	<i>Filoviridae</i>
● Dengue virus	● CCHF virus	● Lassa virus	● Ebola and Marburg
● Yellow fever virus	● Hantavirus HFRS	○ Lujo virus	● Machupo virus
● Kyasanur forest disease	● Rift valley fever virus	● Junin virus	● Guarinito virus
	● SFTS virus		○ Sabiá virus

Características comunes de las fiebres hemorrágicas por virus:- Virus vinculados a genoma ssARN (es un tipo de clasificación) Son del Grupo IV: Virus ARN monocatenario positivo (o Virus (+) ssRNA). Son virus de ARN monocatenario cuyo genoma tiene naturaleza de ARNm. Son virus simples. Síntesis de proteínas: (+)ssRNA (=mRNA) → proteínas Replicación del genoma: (+)ssRNA → (-) ssRNA → (+)ssRNA.

- Los filovirus, bunyavirus y arenavirus comparten secuencias genómicas.
- Replicación citoplásmica
- Virus pantrópicos que se dirigen a las células dendríticas y macrófagos
- Brotes esporádicos
- Las infecciones en humanos cursan de manera asintomática o con síntomas similares a la gripe

- Los casos severos se asocian con altos niveles de virus en sangre
- Los roedores o insectos son los reservorios naturales
- Se manifiestan síntomas gastrointestinales y neurológicos
- Emergencia o reemergencia continua
- Restringido geográficamente con la presencia de sus huéspedes
- Las opciones de tratamiento son limitadas

Diagnóstico

El diagnóstico de laboratorio de una FVH se realiza por detección de genoma viral mediante reacción en cadena de la polimerasa, cultivo de virus, la detección de antígeno utiliza un ensayo inmuno-

enzimático y demostración de anticuerpos IgM o por aumento significativo en el título de anticuerpos específicos.

Los anticuerpos pueden tardar en aparecer en sangre hasta dos semanas desde el comienzo de la enfermedad. En los casos fatales es improbable detectar anticuerpos específicos (IgG, IgM) antes de la muerte. Los virus se recuperan normalmente de la sangre, aunque pueden aislarse también a partir de las secreciones faríngeas o de la orina. La piel, el hígado o el bazo pueden ser también una fuente abundante de virus.

Si hay retrasos en los diagnósticos se elevan sustancialmente las epidemias, lo que ya se ha comprobado en brotes de fiebre hemorrágica por Ébola y Marburg. La estrategia fundamental en África fue la de incrementar el uso indispensable de los laboratorios.¹¹

Es esencial recopilar información detallada en bases de datos adecuadas para evaluar la definición de casos.¹² Chen, et al,¹³ destacan la imperiosa necesidad de realizar un certero y precoz diagnóstico basadas en todas las informaciones disponibles, los síntomas pueden no manifestarse como en casos benignos de dengue y pudieran manifestarse como en los casos fatales de Ébola o del propio dengue. Wójcik, et al,¹⁴ plantea que la participación de las personas de las comunidades se ha extendido a la vigilancia epidemiológica, en la que se logra un sistema de información en línea, que supera a la manera tradicional de recabar la información, esta permite de manera inmediata la toma de decisiones.

Es imprescindible el desarrollo de una eficiente base de datos que incluya una mayor diversidad de factores, tales como: ubicación y distribución geográfica,¹⁵ ambiente social, comportamiento, costumbres y estados de ánimos de la población, así como los servicios de salud, que valorados integralmente, contribuyan a encontrar soluciones

más efectivas a los complejos problemas de salud.¹⁶

Precisamente en los países en desarrollo tiende a ser más confuso el diagnóstico y se ha apreciado que no se han podido reportar todos los casos que realmente han aparecido, este grupo de enfermedades tienen síntomas similares a la malaria, por lo que se hace énfasis en las pruebas de laboratorio y en el manejo adecuado de los pacientes febriles.¹⁷

Epidemiología

Los virus asociados con la mayoría de las VHF residen de manera natural en un reservorio animal huésped o un vector artrópodo. Son totalmente dependientes de los organismos que los hospedan para su replicación y supervivencia general. En la mayoría de los casos los principales reservorios de los virus son los roedores y los artrópodos; tal como garrapatas y mosquitos. Algunos ejemplos de roedores donde se alojan los virus son: la rata de múltiples mamas, la rata algodónera, el ratón del venado, el ratón doméstico y otros roedores de campo. Las garrapatas y los mosquitos son vectores para algunas de las enfermedades.

Los brotes epidémicos de FVH ocurren de manera esporádica, estos virus están emergiendo y re-emergiendo de manera continua en los lugares donde encuentran las condiciones ideales.¹ Los virus se adquieren de manera natural, con un huésped reservorio, la mordida de un artrópodo infectado o por contacto con fluidos de un individuo que ha contraído la enfermedad.^{9, 13}

En investigaciones realizadas a trabajadores de mataderos de zonas endémicas, se ha reportado alta prevalencia para estas enfermedades, lo que demuestra que ha habido casos sin notificar. Los virus que causan la fiebre hemorrágica son transmitidos inicialmente a los seres humanos cuando las actividades de los huéspedes y reservorios o vectores y las de los humanos se superponen. Los

virus alojados en roedores reservorios se transmiten cuando las personas entran en contacto con la orina, materia fecal, saliva u otras excreciones corporales de roedores infectados. Los virus asociados con artrópodos vectores se propagan con mayor frecuencia cuando el mosquito o garrapata vector pica a un humano o cuando un humano aplasta una garrapata. Algunos de estos vectores pueden propagar el virus a animales tales como el ganado, entonces, las personas contraen la infección cuando trabajan con estos animales.¹⁸

Se ha evaluado el impacto potencial de la seguridad en las transfusiones de sangre. Personas asintomáticas o pre-sintomáticas pudieran introducir el virus por donaciones, de manera que quienes reciben las transfusiones pueden sufrir grandes consecuencias, por lo que este aspecto debe ser vigilado rigurosamente.¹⁹

En algunos estudios de las muertes por dengue, predominó la mayor presentación, en adultos del sexo femenino que tenían comorbilidades, de manera que este es un aspecto a analizar en cada caso.²⁰

En la práctica de la salud pública se impone el control de viajeros para la detección temprana de los síntomas de las personas que arriban, sobre todo, cuando haya sospecha de ébola.²¹

Otros investigadores destacaron la necesidad de evitar transmisiones secundarias con los aerosoles al realizar procedimientos como la intubación traqueal.²² En el caso de los trabajadores de la salud se ha demostrado que se incrementa notablemente el riesgo de infección en brotes como el de Ébola, por lo que hay que preparar un estricto programa de prevención al respecto.²³

En la prevención de estas enfermedades es necesario el uso de mapas con las localizaciones cartográficas de los puntos, de manera que se puedan

realizar análisis de clúster espaciales en distintos momentos.²⁴

Otro aspecto esencial radica en las caracterizaciones socioeconómicas de cada lugar, pues tienen gran influencia en la transmisión de estas enfermedades, igualmente las variaciones estacionales deben ser estudiadas y relacionadas en cada lugar, sobre todo en zonas urbanas, lo que permitiría reforzar las medidas preventivas.⁸

En Uganda, en una clínica de VIH se generaron herramientas a tener en cuenta durante brotes de FVHs que facilitaron la comunicación con directivos y la prevención y control de esta epidemia en esos pacientes²

Salvo para la fiebre amarilla y la fiebre hemorrágica argentina, no se han logrado fabricar vacunas que protejan contra estas enfermedades. De manera que la prevención debe concentrarse en:

- Evitar el contacto con las especies huéspedes.
- Evitar la posterior transmisión de persona a persona,
- Controlar las poblaciones de roedores (limpieza de los nidos y excrementos de los roedores, control de residuales sólidos etc.)
- Control de insectos en toda la comunidad.
- Aislamiento de las personas infectadas y el uso de ropas de protección.
- Control de instrumental, ropas y desechos derivados de la atención a este tipo de pacientes

Para prevenir y controlar las enfermedades infecciosas de este tipo, se requiere la colaboración de una amplia gama de disciplinas y campos, que incluye la vigilancia global para capturar los nuevos brotes, análisis de laboratorios rápidos de manera que se verifique y adecue el tratamiento, se requiere además, estructuras de comunicación e informática que permitan una reacción rápida y dinámica. Cada una de estas actividades para prevenir

y controlar es necesaria pero insuficiente por sí misma, ya que esto representa un sistema complejo adaptativo cuyas suma es mayor que las partes.²⁵⁻²⁸

Dado que la enfermedad es de presentación esporádica y a los aspectos éticos para conducir ensayos clínicos en personas que los hacen impracticables, se han desarrollado modelos en primates, para hacer factible estudiar estas enfermedades ya que su sistema inmune es similar al humano y pueden ser buenos predictores de la eficacia de las vacunas, en esta revisión se detallan estos aspectos.²⁹

El enfoque epidemiológico clásico se centra en los factores de riesgos que pueden generar enfermedades en los individuos y de esa manera, crear asociaciones entre los factores de exposición y las enfermedades de las personas. Los datos para analizar se estructuran en variables dependientes e independientes y se estiman parámetros que relacionan la exposición con las enfermedades. Se calcula la incidencia para evaluar riesgo. Existe otro tipo de evaluación epidemiológica más dinámica que se enfoca en analizar los sistemas que generan patrones de enfermedades en las poblaciones y analiza los sistemas que dan lugar a las exposiciones mediante las cuales se producen las enfermedades, tiene en cuenta a los patrones de contactos de la población y la estructura social mediante la cual los individuos se afectan unos a otros.³⁰

CONCLUSIONES

El presente artículo brinda una información condensada, útil para el profesional y estudiante de la salud que puede tener una búsqueda elemental o profundizar en las citas bibliográficas del presente trabajo.

Los artículos consultados en su mayoría han estado realizados por equipos de autores de diferentes

disciplinas y reflejan modernos métodos analíticos y creación de bases de datos e informaciones de acceso libre.

Existe una coincidencia en la utilización de métodos participativos de equipos transdisciplinarios, la generación de bases de datos confiables y efectivos, la diversificación de métodos analíticos y la necesidad de preparación del personal de salud para enfrentar estos brotes epidémicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zapata J, Cox D, Salvato M. The Role of Platelets in the Pathogenesis of Viral Hemorrhagic Fevers. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014 Jun;8(6):e2858.
2. Parkes-Ratanshi R, Elbireer A, Mbambu B, Mayanja F, Coutinho A. Ebola Outbreak Response; Experience and Development of Screening Tools for Viral Haemorrhagic Fever (VHF) in a HIV Center of Excellence Near to VHF Epicentres. *PLoS ONE*. 2014 Jul;9(7):e100333.
3. Sarwar UN, Sitar S, Ledgerwood JE. Filovirus Emergence and Vaccine Development: A Perspective for Health Care Practitioners in Travel Medicine. *Travel Med Infect Dis*. 2011 May;9(3):126-34.
4. Memish Z, Fagbo S, Assiri A, Rollin P, Zak iA. Alkhurma Viral Hemorrhagic Fever Virus. Proposed Guidelines for Detection, Prevention, and Control in Saudi Arabia. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012 Jul;6(7):e1604.
5. Soto E, Mattar S. Fiebres hemorrágicas por Arenavirus en Latinoamérica. *Salud Uninorte Barranquilla*. 2010 May;26(2):298-310.
6. Gut AK, Gut R, Pencuła M, Jarosz MJ. New cases of suspected HFRS (Hantavirusinfection) in south-eastern Poland. *Annals Agricul Env Med*. 2013 Dec;20(3):544-8.

7. Yadav P, Pragya D, Yogesh KG, Madhulika M. Emergence of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Amreli District of Gujarat State, India. *Int J Inf Dis.* 2014 Sep;18:97-100.
8. Zhang YH, Ge L, Liu L, Huo XX, Xiong HR. The Epidemic Characteristics and Changing Trend of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome in Hubei Province, China. *PLoS ONE.* 2014 Mar;9(3):e92700.
9. Madani TA, Abuelzein ETM, Azhar HMABEI, Kao M, Bamoosa HOAaAR. Outbreak of viral hemorrhagic fever caused by dengue virus type 3 in Al-Mukalla, Yemen. *PLoS ONE [Internet].* 2013 Mar [cited 2014 Ago 12];13:[about 136 p.]. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/13/136>.
10. Lahariya C, Goel M, Kuma RA, Pur iM, Sodhi A. Emergence of viral hemorrhagic fevers: Is recent outbreak of crimean congo hemorrhagic fever in India an indication? *J Postgraduate Med.* 2012 Jul;58(1):24-36.
11. Okeke IN, Manning RS, Pfeiffer T. Diagnostic schemes for reducing epidemic size of african viral hemorrhagic fever outbreaks. *J Infect Dev Ctries.* 2014 Mar;8(9):1148-59.
12. Roddy P, Howard N, Van K, Lutwama J, Wamala J. Clinical Manifestations and Case Management of Ebola Haemorrhagic Fever Caused by a Newly Identified Virus Strain, Bundibugyo, Uganda, 2007-2008. *PLoS ONE.* 7(12). 2012 Nov;7(12):e52986.
13. Chen ZH, Qx C, Song RSY, Xp C. Co-Circulation of Multiple Hemorrhagic Fever Diseases with Distinct Clinical Characteristics in Dandong, China. *PLoS ONE.* 2014 Feb;9(2):56-67.
14. Wójcik OP, Brownstein JS, Chunara R, Johansson MA. Public health for the people: participatory infectious disease surveillance in the digital age. *Emerging Themes Epidemiol [Internet].* 2014 [cited 2014 Ago 12];11(7):[about 136 p.]. Available from: <http://www.ete-online.com/content/11/1/7>.
15. Dulin MF, Tapp H, Smith HA, Hernandez BUd, Coffman MJ, Ludden T, et al. A trans-disciplinary approach to the evaluation of social determinants of health in a hispanic population. *BMC Public Health [Internet].* 2012 [cited 2014 Ago 12];12:[about 136 p.]. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/12/769>.
16. Hiatt RA, Nancy Breen P. The Social Determinants of Cancer. A Challenge for Transdisciplinary Science. *Am J Prev Med.* 2008 Jul;35(2S):S141-S50.
17. Chipwaza B, Mugasa J, Selemani M, Amuri M, Mosha F. Dengue and Chikungunya Fever among Viral Diseases in Outpatient Febrile Children in Kilosa District Hospital, Tanzania. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014 Nov;8(11):e3335.
18. Chinikar S, Hezareh A, Moghadam R, Parizadeh SJ, Moradi M, Bayat N, et al. Seroepidemiology of Crimean Congo Hemorrhagic Fever in Slaughterhouse Workers in North Eastern Iran. *Ranian J Publ Health.* 2012 Nov;41(11):72-7.
19. Gan VCH, Leo YS. Current epidemiology and clinical practice in arboviral infections – implications on blood supply in South-East Asia. *ISBT Science Series.* 2014 Sep;9:262-7.
20. Sing Sin S, Omar S, Teoh B-T, Abd Jamil J, AbuBakar S. Review of Dengue Hemorrhagic Fever Fatal Cases Seen Among Adults: A Retrospective Study. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013 May;7(5):e2194.
21. Mateusz P, Karwowski P, Elissa M, Kathleen EF. Clinical Inquiries Regarding Ebola Virus Disease Received by CDC MMWR. 2014 Dec;63(49):56-69.
22. Sewlall N, Richards G, Duse A, Swanepoe IR, Paweska.

Recibido: 12 de febrero de 2015

Aprobado: 20 de abril de 2015

Dr. Luis Acao Francois: Especialista de I Grado en Higiene Escolar. Máster en Enfermedades Infectocontagiosas. Profesor asistente. Universidad de Ciencias Médicas. Camagüey, Cuba. Email: lfacao@iscmc.cmw.sld.cu