

31 Agentes de infecciones emergentes, Hantavirus, dengue, BSE

Dres. R. Vignoli, E. Calvelo, H. Chiparelli, F. Schelotto, E. Ingold, A. del Monte, J. Campione

Virosis emergentes de importancia regional: virus Hanta y Dengue

A nivel mundial en los últimos años se asiste al surgimiento de nuevas enfermedades infecciosas, producidas en algunos casos por nuevos agentes etiológicos; en otros casos se reconocen nuevas presentaciones clínicas producidas por variantes de microorganismos ya conocidos. A estos agentes infecciosos nuevos o renovados se los denomina genéricamente patógenos emergentes o reemergentes. La emergencia de estos agentes se atribuye a las modificaciones naturales o artificiales de los ecosistemas, los movimientos demográficos y los cambios climáticos, que ponen al hombre en contacto con nuevos seres, que a su vez cambian en función de su interacción con huéspedes variados.

Nos ocuparemos en este caso de dos de ellos: virus Hanta y virus Dengue, debido a su importancia regional y local. Abordaremos también brevemente las enfermedades priónicas.

Hantavirus

Denominado de esta manera por haberse reconocido los primeros casos a orillas del río Hantang, durante la guerra de Corea en 1951, el género *Hantavirus* pertenece a la familia *Bunyaviridae*. Está integrado por virus de reservorio animal, transmitidos por roedores.

Se reconocen dos grupos de *Hantavirus* que se asocian a dos presentaciones clínicas diferentes: los *Hantavirus* del viejo mundo, predominantes en Asia y Europa, y los del nuevo mundo, predominantes en América.

Los primeros incluyen las especies *Hantaan* (HTN), *Puumala* (PUU), *Seoul* (SEO), *Prospect Hill* (PH) y *Dobrava*. Estos producen un cuadro conocido como fiebre hemorrágica con síndrome renal (FHSR) y son responsables de unos 100.000 casos anuales fundamentalmente en Asia (sobre todo en China y Corea), aunque también se han detectado en Europa, especialmente en Alemania, Francia, Bélgica, Holanda y Rusia. Las alteraciones hematológicas y renales de esta entidad son de intensidad variable según los brotes y los virus involucrados, presentando una mortalidad que oscila entre el 1 y 35%.

Los segundos fueron reconocidos por primera vez en Mayo de 1993 en la región de Cuatro Esquinas al sudoeste de Estados Unidos, donde se juntan los estados de Nuevo Mexico, Arizona, Colorado y Utah. Allí se realizó el primer diagnóstico de un brote de enfermedad febril asociada con insuficiencia respiratoria aguda, shock y una mortalidad del 60 a 80%. Su agente etiológico, en principio desconocido, fue identificado más tarde como una especie

nueva de *Hantavirus* denominada inicialmente virus sin nombre, o *Convict Creek* o *Muerto canyon*, y que hoy se conoce con el nombre de *Four corners Hantavirus*. Se denominó a esta presentación síndrome pulmonar por *Hantavirus* (SPH).

Comenzó así el estudio de los *Hantavirus* del nuevo mundo. Para el año 1995 se habían identificado más de 100 casos a lo largo de 26 estados de Estados Unidos, y se reconocieron los primeros brotes en Chile y Argentina. Ese mismo año se describe una nueva especie de *Hantavirus* en Argentina denominada *Andes*, que en 1996 produce un gran brote de SPH; el estudio de este brote aporta por primera vez evidencia epidemiológica de transmisión persona a persona.

En 1997 se diagnostican los primeros cuatro casos de SPH en nuestro país, uno de los cuales fue producido por una cepa filogenéticamente relacionada con la cepa *Andes*. Hasta el 30 de Junio de 2002 se confirmaron oficialmente en Uruguay 38 casos (esporádicos) de SPH, mientras que en otros países de Sudamérica se han registrado cientos de casos: en Argentina, en Chile y también en Paraguay y Brasil. En Estados Unidos se confirmaron 209 casos desde 1993 a 1998, con una mortalidad que osciló entre el 40 y 60%. En Uruguay, como en otros países, la letalidad fue descendiendo (en el período 1997-2002 fue globalmente del 21%).

ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS DE HANTAVIRUS

Ubicación taxonómica

Pertenece a la familia *Bunyaviridae*, dentro de la que se reconocen cinco géneros: *Hantaan*, *Bunyavirus*, *Phlebovirus*, *Nairovirus* y *Tospovirus*.

El género *Hantavirus* cuenta hasta el momento con 14 especies o tipos reconocidos y varios más en estudio, dentro de los cuales se encuentra el tipo *Andes*. Se identifican y clasifican actualmente en genotipos por la composición y secuencia de su ARN. Los genotipos reconocidos en la región son llamados *Andes*, *Orán*, *Lechiguana*, *Bermejo*, *Laguna negra* y otros.

Morfología y estructura

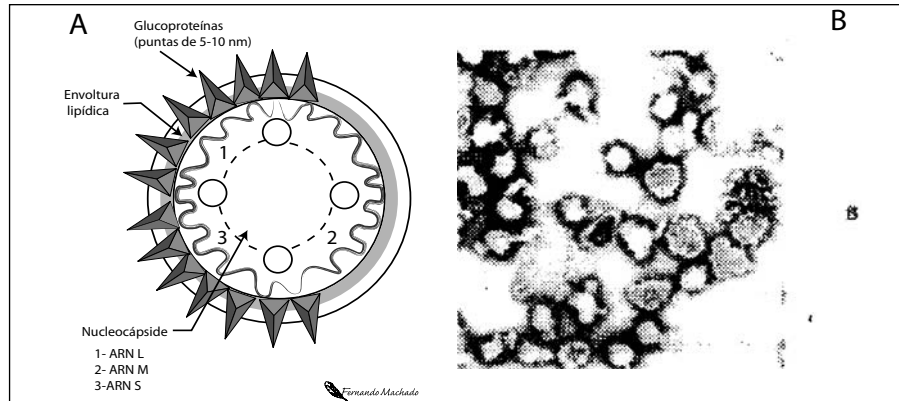
Posee una forma oval o esférica de 80 a 120 nm de diámetro. Se trata de un virus envuelto, con cápside helicoidal cuyo genoma es RNA monocatenario de polaridad negativa, trisegmentado, circular. Cada segmento se encuentra cerrado en forma no covalente a través de extremos 5'-3' complementarios (figura 1).

Envoltura

Es obtenida por brotamiento en el aparato de Golgi de las células eucariotas. Todos los *Hantavirus* insertan dos proteínas virales en ésta, denominadas G1 y G2. Estas proteínas se prolongan más allá de la superficie, observándose al microscopio electrónico como proyecciones de 5 a 10 nm de longitud, hexagonales o pentagonales. A través de G1 y G2 se produce la adherencia y fusión de las membranas viral y celular. Hacia estos antígenos pueden producirse anticuerpos tipo específicos neutralizantes que protegen contra la reinfección.

Nucleocápside

Está constituida por el genoma y la cápside. Cada virión contiene tres nucleocápsides formadas por uno de los segmentos de RNA y la proteína N. Cada segmento se denomina de acuerdo a su tamaño: L, M y S por grande, medio y pequeño. El L codifica la transcriptasa viral o RNA polimerasa RNA dependiente. El M codifica tres proteínas: G1 y G2 y una proteína no estructural denominada NE_m. El segmento S por su parte codifica dos: la proteína de la

Figura 1. a) Modelo de partícula de Hantavirus. b) Microfotografía de Hantavirus

nucleocápside o N y una segunda proteína no estructural, NE_s. Las cápsides están constituidas por la proteína N. En base a ella es posible detectar anticuerpos género específicos.

CICLO VIRAL

Luego de su adhesión a través de las glicoproteínas G1 y G2, se produce la endocitosis de la partícula viral. Dentro de la vesícula endocítica se produce la fusión de la envoltura viral con la membrana vesicular, lo que posibilita la internalización del virus. El virus se replica en el citoplasma de las células infectadas. Una vez que ocurre la transcripción del RNA genómico se produce la síntesis proteica. Las proteínas son dirigidas al retículo endoplásmico rugoso, donde ocurre la encapsidación. Las nucleocápsides así formadas emigran al aparato de Golgi donde adquieren la envoltura por brotamiento.

PROPIEDADES FÍSICAS

El hecho de que *Hantavirus* sea un virus envuelto, lo hace susceptible a la mayoría de los desinfectantes y detergentes de uso doméstico, incluidas las soluciones diluidas de hipoclorito de sodio y el alcohol etílico al 70 %. Por otra parte, su labilidad a las radiaciones UV ocasiona su rápida inactivación en ambientes ventilados con exposición al sol. El virus es inactivado a temperaturas superiores a 37 °C, mientras que permanece estable a 4 °C hasta 12 horas. Igualmente se inactiva en condiciones de pH extremas y con altas concentraciones salinas.

PATOGENIA

El estudio histopatológico de autopsias de pulmones de pacientes fallecidos por SPH demuestra:

- Neumonitis intersticial, caracterizada por congestión, infiltrado intersticial de células mononucleares agrandadas (immunoblastos).
- Edema intraalveolar, septal y peribronquial.
- Membrana hialina focal.
- Ausencia o evidencias mínimas de: a) restos celulares, b) neutrófilos, c) injuria epitelial y d) inclusiones virales, hongos o bacterias con tinciones específicas.

Estas evidencias sugieren un mecanismo de patogenicidad relacionada a aumento de la permeabilidad vascular, lo que produce edema pulmonar, generando un cuadro clínico similar al conocido como síndrome de distrés respiratorio del adulto. Se produce así insufi-

ciencia respiratoria, lo que conduce en sus etapas finales a falla cardiovascular, con shock cardiogénico y muerte.

Dado que no se producen lesiones tisulares, es sumamente importante mantener las condiciones vitales de los pacientes durante el período de estado de la infección, ya que superada esta etapa se puede producir una recuperación prácticamente completa.

Dada la antigüedad del cuadro, es mucho más conocida la patogenia de la fiebre hemorrágica con síndrome renal, la que se describirá brevemente (el estudiante interesado deberá consultar algún texto especializado). En estos casos la invasión vírica y la formación de inmunocomplejos circulantes producirían lesión renal tubular, vascular y fenómenos hemorrágicos. Así, la lesión tubular conduce a insuficiencia renal aguda mientras que la lesión vascular genera edema retroperitoneal y shock cardiovascular.

EPIDEMIOLOGÍA

Distribución geográfica

Los *Hantavirus* están distribuidos por todo el mundo, y probablemente la prevalencia real de la infección producida por ellos supera los casos notificados. Se comunican anualmente un número aproximado de entre 150.000 a 200.000 casos de FHSR en todo el mundo, correspondiendo más de la mitad a China; por otro lado se han reportado más de 1000 casos de SPH en América de 1993 a 2002.

Reservorio

El principal reservorio son los roedores, ya sean salvajes o aquellos en contacto con seres humanos, incluyendo también animales de experimentación, que portan el virus de forma asintomática, y lo transmiten por vía horizontal. El género *Hantaan* es el único género de la familia *Bunyaviridae* que no se transmite a través de mosquitos, moscas u otros artrópodos.

Se acepta que cada especie de *Hantavirus* se mantiene en un tipo particular de roedor (tabla 1) y sería en parte la distribución del vector lo que determina la distribución geográfica de cada virus. Este aspecto complica las medidas de prevención, puesto que cada zona presenta un grupo particular de especies de ratones y éstos a su vez determinados tipos de *Hantavirus*.

En nuestro país se están realizando trabajos de búsqueda de vectores entre el Ministerio de Salud Pública (MSP) y la Facultad de Ciencias. Todos los roedores identificados como portadores pertenecían a la especie *Oligoryzomys flavescens* y portaban virus del genotipo *Andes Central Plata*, parecido a virus circulantes en la zona central de la provincia de Buenos Aires, y asociado a la mayoría de los casos estudiados en el sur de nuestro país.

Un segundo tipo de virus (*Lechiguana*), recuperado de una infección humana en la zona del litoral y emparentado con cepas de la costa argentina adyacente, no ha sido todavía identificado en animales.

Ecología

Los brotes de *Hantavirus* han sido asociados:

1. a cambios estacionales de año en año debidos por ejemplo a factores climáticos;
2. a cambios a lo largo del tiempo en las dinámicas de poblaciones de roedores, por ejemplo debido a competencia interespecies y a la presencia de depredadores;
3. a intervenciones humanas: dentro de este punto se encuentra la alteración de ecosistemas aumentando el contacto entre los roedores y el hombre.

La teoría actual de la extensión de *Hantavirus* en América es que no emerge como se creyó en 1993 por una mutación viral sino de un trastorno ecológico del tipo de los mencionados.

La evidencia que avala esta teoría es la detección de anticuerpos específicos anti-virus FC (*Four Corners*) en sueros congelados provenientes de pacientes fallecidos en 1959 y 1975 con sintomatología compatible con SPH.

En nuestro país, la despoblación rural ha modificado la vegetación y acercado a *O. flavescens* al peridomicilio y los bordes de caminos.

MECANISMOS DE TRANSMISIÓN Y FACTORES DE RIESGO

La infección en humanos en general se produce por aspiración de aerosoles contaminados a partir de saliva, orina y materias fecales de roedores contaminados. No obstante, el contagio interhumano ha sido demostrado en Argentina y luego en Chile, en personal de salud o contactos muy estrechos. El riesgo de contagio es máximo sobre el fin del período de incubación. Se comunica también la posibilidad de contagio a través de heridas y mordeduras de ratones infectados.

Dentro de los factores de riesgo se encuentran:

1. Trabajos de granja, rurales en general.
2. Actividades de limpieza o ingreso a habitaciones cerradas con alta probabilidad de presencia de ratones, como galpones, cabañas, garajes, graneros, etc.
3. Zonas de alta población de roedores.

DIAGNÓSTICO DE SPH

El diagnóstico es clínico, epidemiológico, radiológico y microbiológico. La sospecha basada en datos epidemiológicos es fundamental para lograr un diagnóstico precoz del cual puede depender la sobrevida. La enfermedad se presenta habitualmente en el adulto o el joven. Es menos frecuente en niños, y en éstos suele ser de curso más benigno.

Diagnóstico clínico: la infección puede ser asintomática, o con escasas manifestaciones. Cuando tiene expresión clínica, el período de incubación de la enfermedad a partir del contagio es de 2 a 4 semanas: entre 12 y 27 días, habitualmente entre 15 y 20. Los pacientes suelen presentar en la etapa prodrómica fiebre, mialgias y escalofríos, asociándose frecuentemente, náuseas, vómitos, cefaleas, diarreas y malestar general. En ocasiones se acompañan de respiración suspirosa, vértigo, artralgias, dolor precordial o del dorso del tórax, dolor abdominal y lumbar, sudoración y tos. Raramente comienzan con rinorrea.

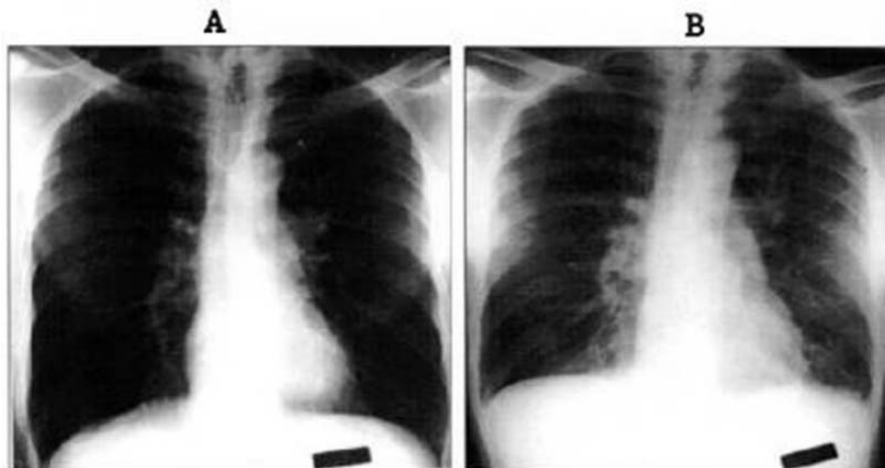
Al examen físico pueden presentar: a nivel pleuropulmonar taquipnea, y estertores crepitantes; en piel y mucosas: inyección conjuntival, petequias cutáneas y microvesículas en el paladar; en lo cardiovascular: taquicardia.

El cuadro clínico prodrómico dura entre 3 y 6 días, tras lo cual se alcanza el período de estado que en su forma más grave se presenta con complicaciones cardiorrespiratorias, disnea, hipoventilación, severa inestabilidad hemodinámica y shock, con una duración promedio de 7 a 10 días. Es ésta una etapa crítica para el paciente, debido al alto índice de mortalidad; una vez superada, comienza la etapa de convalecencia.

Las manifestaciones hemorrágicas y de afectación renal pueden acompañar en algunos casos al SPH.

El examen radiográfico de tórax revela en forma temprana infiltrados bilaterales simétricos intersticiales, que pueden mostrar patrones de líquido intraalveolar. Estas imágenes son compatibles con las observadas en las enfermedades que se acompañan de distrés respiratorio del adulto.

Exámenes complementarios de laboratorio: en el hemograma se observa leucocitosis con desviación a la izquierda, neutrofilia con formas inmaduras circulantes (metamielocitos),



linfocitos atípicos en sangre periférica, hematocrito aumentado y plaquetopenia. Parte del aumento del número de células encontrado se debe a hemoconcentración, debido a la pérdida de líquido extracelular (plasma) al espacio intersticial, fundamentalmente pulmonar. Se debe poner especial atención a este hecho, ya que la principal medida para mejorar esto es la reposición de líquidos, que sin embargo puede aumentar el edema intersticial y alveolar en el SPH o del espacio retroperitoneal en la FHRSR, agravando el estado del paciente.

También pueden encontrarse hipoproteinemia y aumentos de la dehidrogenasa láctica, transaminasas, CPK, amilasa o creatinina en sangre.

En suma, se sugiere el estudio etiológico para *Hantavirus* a un paciente que estando sano instale los siguientes síntomas y signos:

1. Fiebre y mialgias severas.
2. Síndrome de distrés respiratorio, con disnea, taquipnea, edema pulmonar no cardiogénico, e infiltrados bilaterales sin imágenes de condensación lobar o segmentarias.
3. Hipotensión o shock.
4. Neutrofilia con plaquetopenia.

Se excluirán de esta categoría aquellos pacientes inmunodeprimidos, politraumatizados o con sepsis, que de por sí pueden presentar manifestaciones cutáneas o mucosas de tipo hemorrágico, o alteraciones de la función renal por diferentes causas.

Ante una situación clínica como la descrita se deberá tomar una muestra de 10 ml de sangre, sin anticoagulante, en tubo seco y estéril y guardarla en la heladera a 4-8 grados centígrados (no congelar) hasta su envío a la división laboratorios del MSP (8 de Octubre 2720, teléfono: 4872616- 4872516). Se debe llenar una ficha con la información clínico-epidemiológica necesaria para efectuar el examen. Los recursos para el diagnóstico son limitados y se debe restringir el uso a aquellos casos que lo justifiquen.

DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO (DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO)

Los primeros diagnósticos de SPH utilizaban *hantavirus* adaptados a cultivo, de las especies SEO, PUU, PH, y HTN como antígenos para la detección de anticuerpos contra *Hantavirus* FC. Estos antígenos heterólogos, si bien fueron útiles, se mostraban subóptimos para la detección de anticuerpos contra dicha especie. La utilización de RT-PCR (ver capítulo 4, Genética bacteriana) se mostró sensible para la detección de FC RNA tanto de autopsia como de células

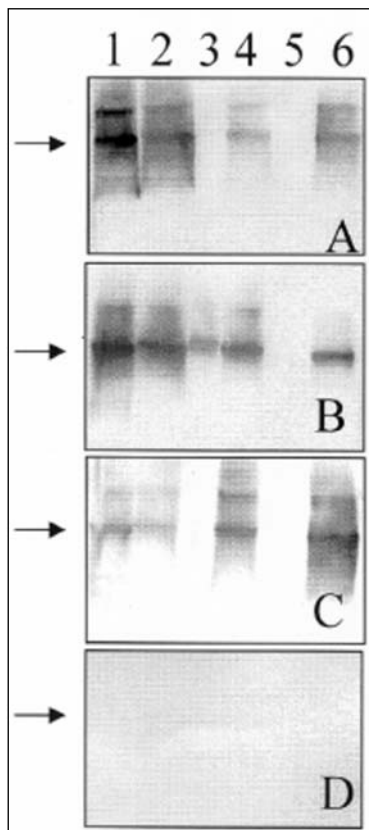


Figura 3. Estudio de Western blot para la detección de anticuerpos de tipo IgG en muestras de sangre de pacientes y roedores. Se utilizó una dilución 1:500 de suero frente a un Western Blot que contenía cantidades equimolares de proteína N recombinante de los siguientes Hantavirus: 1) Bayou; 2) Muleshoe; 3) Puumala; 4) Rio Mamoré; 5) Seoul; y 6) Sin Nombre. El resultado de estos sueros fue verificado posteriormente, mediante la realización de RT-PCR y análisis de secuencia: (A) paciente x, positivo para Bayou virus; (B) Suero de *Oryzomys palustris* positivo para Bayou virus- (C) Suero positivo de ratón para el virus Sin Nombre; (D), Control negativo. Los anticuerpos unidos a los antígenos en fase sólida fueron detectados mediante fosfatasa alcalina conjugada a anti IgG humana en el paciente A y con anti -*Peromyscus leucopus* IgG en los casos B a D. La flecha indica la migración del antígeno viral completo T7N, ~55kDa.

mononucleares de sangre periférica de pacientes vivos. Además, los antígenos virales podían detectarse en secciones de tejido por inmunotinciones, usando anticuerpos monoclonales contra PUU.

Para desarrollar un diagnóstico rápido con capacidad para detectar anticuerpos anti-FC se produjeron antígenos recombinantes utilizando las secuencias codificantes de proteína N y la glicoproteína G1. Mientras la detección de la proteína N se muestra inespecífica, ya que existen reacciones cruzadas entre numerosas especies, la proteína G1 es específica, manteniéndose conservada en cada especie.

Como técnicas indirectas para el diagnóstico rápido de *hantavirus* tanto en humanos como en ratones, se cuenta con ELISA y Western Blot que utilizan únicamente la proteína N, y un Western Blot que utiliza ambas proteínas, N y G1.

DIAGNÓSTICO PRÁCTICO DE LABORATORIO

El diagnóstico se realiza actualmente por investigación de anticuerpos IgM en suero mediante ELISA de captura, utilizando antígeno N recombinante de virus *Andes* y de una mezcla de otros virus. El ascenso de los anticuerpos IgM específicos coincide con el comienzo del cuadro clínico, por lo cual el diagnóstico por ELISA es sencillo y eficaz.

Como estudios complementarios se puede practicar ELISA para IgG con técnica similar, o ensayo en formato de tiras de Western Blot.

El estudio microbiológico se completa habitualmente con la amplificación por RT-PCR del genoma viral en sangre o suero, y la determinación de su secuencia con fines taxonómicos y epidemiológicos.

Tabla 1. Hantavirus encontrados en el Nuevo Mundo

Virus ^a	Enfermedad ^b	Huesped conocido o sospechado	Localización	Aislamiento de Virus
<i>Sigmodontinae</i> associated				
Sin Nombre	SPH	<i>Peromyscus maniculatus</i> (forma de pradera)	Oeste y Centro de U.S.A y Canadá	S
Monongahela	SPH	<i>P. maniculatus</i> (forma de bosque)	Este de U.S.A y Canadá	N
New York	SPH	<i>P. leucopus</i> (haplotipo este)	Este de U.S.A	S
Blue River		<i>P. leucopus</i> (haplotipo SW/NW)	Centro de U.S.A	N
Bayou	SPH	<i>Oryzomys palustris</i>	Sudoeste de U.S.A	S
Black Creek Canal	SPH	<i>Sigmodon hispidus</i> (forma del este)	Florida	S
Muleshoe		<i>S. hispidus</i> (forma del oeste)	Sur de U.S.A	N
Caño Delgadito		<i>S. alstoni</i>	Venezuela	S
Andes	SPH	<i>Oligoryzomys longicaudatus</i>	Argentina y Chile	S
Oran	SPH	<i>O. longicaudatus</i>	Noroeste de Argentina	N
Lechiguanas	SPH	<i>O. flavescens</i>	Central Argentina	N
Bermejo		<i>O. chacoensis</i>	Noroeste de Argentina	N
Hu39694	SPH	Desconocido	Central Argentina	
Pergamino		<i>Akodon azarae</i>	Central Argentina	N
Maciel		<i>Bolomys obscurus</i>	Central Argentina	N
Laguna Negra	SPH	<i>Calomys laucha</i>	Paraguay y Bolivia	S
Juquitiba	SPH	Unknown	Brasil	N
Rio Mamore		<i>O. microtis</i>	Bolivia y Peru	S
El Moro Canyon		<i>Reithrodontomys megalotis</i>	Oeste de U.S.A y Mexico	N
Rio Segundo		<i>R. mexicanus</i>	Costa Rica	N
<i>Arvicolinae</i> associated				
Prospect Hill		<i>Microtus pennsylvanicus</i>	N. America	S
Bloodland Lake		<i>M. ochrogaster</i>	N. America	N
Prospect Hill-like		<i>M. pennsylv. / montanus / ochrogaster</i>	N. America	N
Isla Vista		<i>M. californicus</i>	Oeste de U.S.A y Mexico	N
<i>Murinae</i> associated				
Seoul	HFRS	<i>Rattus norvegicus</i>	Todo el mundo	S

Los tipos o especies principales están en negrita e incluidos debajo de las subfamilias de roedores con las cuales están asociados; las líneas virales definidas y relacionadas genéticamente que pueden representar especies adicionales o subespecies están incluidas debajo de los tipos y especies virales. ^aHPS = *hantavirus pulmonary syndrome*; HFRS = *hemorrhagic fever with renal syndrome*.

MANEJO DEL PACIENTE CON SÍNDROME PULMONAR POR HANTAVIRUS

Instalación en forma muy temprana de cuidados en terapia intensiva. Evitar episodios de hipoxia, especialmente durante el traslado a la unidad de cuidados intensivos. Ventilación asistida temprana. Monitoreo cuidadoso de la oxigenación, del balance de líquidos y la tensión arterial. Cateterización arterial.

Uso de agentes inotrópicos en forma temprana. Como ya fue dicho el manejo cuidadoso de la reposición hídrica es fundamental.

Para disminuir los efectos de la infección, se han realizado estudios con ribavirina, con resultados hasta el momento no concluyentes.

PREVENCIÓN

Hasta el momento no se cuenta con una vacuna efectiva contra la infección por *Hantavirus*, y dado que la incidencia mundial de esos procesos es relativamente baja, es difícil que el tema despierte el interés de empresas financiadoras, por lo que las principales medidas de prevención son conductuales y están dirigidas a la eliminación de los factores de riesgo comentados en la sección de epidemiología.

Control de la población de roedores

Prevenir el acceso de roedores a las viviendas: cierre de grietas y orificios, corte de pasto en un radio de 30 metros, eliminación de acceso a los alimentos, uso de trampas para la captura. Reducción de las poblaciones de roedores, actuando sobre sus parámetros ambientales de vida y reproducción, y sobre sus depredadores.

Cuidados en la limpieza de lugares cerrados con evidencias de presencia de roedores

Se deberá ventilar ampliamente los lugares cerrados por largo tiempo, y las zonas expuestas deben ser rociadas con desinfectantes de uso general para casas habitación o simplemente con hipoclorito de sodio, evitando en todo momento la aerosolización de las partículas y el polvo depositado en el piso y ambientes.

Se deberá tener especial cuidado en la puesta en marcha de ventiladores y de aparatos de aire acondicionado cuyos filtros o conductos puedan haber tenido contacto con polvo contaminado, roedores o excretas de los mismos.

Lavado de manos, tapabocas, desinfección de fomites, instrumental, etc.

Dada la evidencia epidemiológica presentada por los investigadores regionales acerca de la transmisión interhumana, las personas expuestas a enfermos con HPS, y en especial el personal de salud, debe tomar las precauciones requeridas para evitar la infección cruzada.

AUTOEVALUACIÓN

- **Historia 1:** E.R, bancario 48 años. Habitante de zona rural en las afueras de Montevideo.
Motivo de consulta: cansancio muscular y dolores musculares intensos con fiebre de 39 °C.
Habiendo recibido tratamiento acorde a una gripe intensa el paciente evoluciona desfavorablemente hasta ser internado en CTI a causa de una insuficiencia respiratoria. Tras hacer un paro cardíaco, comienza a evolucionar positivamente hasta restablecerse por completo.

- **Historia 2:** Paciente de 25 años que en forma repentina presenta fiebre de 39.6 °C, dolor ocular, inyección conjuntival, mialgias, diarrea y vómitos. Seis días después del inicio de la enfermedad su estado se agrava, presentando un cuadro de fracaso renal agudo, motivo por el que es hospitalizado. El paciente refiere haber trabajado en un granero donde había ratas. Las pruebas de laboratorio demuestran una intensa trombocitopenia, microhematuria, elevación de la creatinina sérica y de las transaminasas.
- De los síndromes descritos en el texto ¿Cuáles cree usted que corresponden a estos casos?
- Nombre por lo menos dos especies de *Hantavirus* que causen cada uno de estos síndromes
- Describa brevemente las características estructurales de estos virus.
- ¿Cuál es el vector de la infección causada por *Hantavirus*?
- ¿Cuáles son las conductas o situaciones de riesgo de adquirir infección por *Hantavirus*?
- Nombre dos métodos de diagnóstico microbiológico de estos virus.
- Describa por lo menos tres medidas preventivas de la enfermedad pulmonar por *Hantavirus*.

Dengue

INTRODUCCIÓN

El dengue es hoy día una de las más importantes arbovirosis que afecta al hombre y constituye un serio problema de salud pública en el mundo, especialmente en la mayoría de los países tropicales, donde las condiciones del medio ambiente favorecen el desarrollo y la proliferación de *Aedes aegypti*, el principal mosquito vector.

HISTORIA

Los primeros relatos históricos sobre el dengue mencionan a la isla de Java en 1779 y a Filadelfia (Estados Unidos) en 1780, como los primeros lugares donde se reconocieron brotes de la enfermedad.

En América, los relatos sobre esta dolencia datan de más de 200 años. En el siglo pasado ocurrieron grandes epidemias, coincidiendo con la intensificación del transporte comercial entre los puertos de la región del Caribe y el Sur de los Estados Unidos, con el resto del mundo. En 1953, en Trinidad, se aisló por primera vez el agente causal, de tipo 2, a partir de casos no epidémicos. La primera epidemia de Dengue clásico en América comprobada por laboratorio, ocurrió en la región del Caribe y en Venezuela en 1963, y se asoció al serotipo Den-3. En 1977, el serotipo Den-1 fue introducido en América por Jamaica, y se diseminó por la mayoría de las islas del Caribe causando epidemias. El serotipo Den-4 fue introducido en 1981, y desde entonces los tipos 1, 2 y 4 se transmitieron simultáneamente en muchos países donde *Aedes aegypti* estaba presente. En el Caribe cocirculan actualmente varios serotipos de Dengue, incluyendo el Den-3, reintroducido desde 1994 a partir de Nicaragua, que difundió progresivamente en poblaciones extensamente susceptibles a esta variante.

La epidemia de fiebre hemorrágica de Dengue asociada al serotipo Den-2, que afectó a Cuba en 1981, fue la primera ocurrida fuera de las regiones del sudeste asiático y el Pacífico occidental. Este hecho ha sido considerado el evento más importante en la historia del Dengue

en América. Dicha epidemia fue precedida por otra en el año 1977, con casos clínicos de presentación benigna ocasionados por el serotipo Den-1, que permaneció endémicamente por 4 años.

En América del Sur, la enfermedad se ha extendido en Perú, Venezuela, Brasil y en casi todos los países excepto Uruguay. En Brasil se han registrado miles de casos de Dengue 1 desde 1981, de Dengue 2 desde 1990, y de Dengue 3 desde 2001, configurándose un problema serio y creciente de Salud Pública. La incidencia de manifestaciones graves en la epidemia de Dengue y fiebre hemorrágica de Dengue en Río, 1991, no fue muy elevada, pero sí lo ha sido en 2002 y 2003, tras la difusión de Dengue 3. Se han producido extensas epidemias de Dengue hemorrágico en Venezuela, en 1997 de nuevo en Cuba, en Perú, Bolivia y otros países.

Se ha observado en los últimos años en América un notorio aumento global de la circulación del virus del Dengue, así como también de la incidencia de casos de fiebre hemorrágica de Dengue. El aumento de esta actividad se atribuye a varios factores:

- El Dengue es una enfermedad fundamentalmente urbana, donde el combate del vector (principal medida de control) depende de la mano de obra, y enfrenta serias dificultades operacionales en las grandes ciudades cuando se intenta poner en juego en forma sistemática.
- El proceso creciente de urbanización, con aumento de la densidad poblacional en las grandes ciudades, genera mayor posibilidad de transmisión del virus.
- La producción cada vez mayor de recipientes descartables provee abundantes criaderos potenciales del vector.
- El aumento de los viajes aéreos y del transporte en general en los últimos 20 años proporciona un mecanismo ideal para el traslado del virus entre los centros poblacionales.
- La reinfestación de la mayor parte de América tropical por *Aedes aegypti*, su resistencia a los insecticidas y la ausencia de una vacuna eficaz para el ser humano completan el cuadro favorable a la difusión de la infección.

ASPECTOS CLÍNICOS

La infección por Dengue causa una enfermedad cuyo espectro incluye desde formas clínicamente inaparentes hasta cuadros graves de hemorragia y shock, que pueden finalizar con la muerte del paciente.

Dengue clásico

Las primeras manifestaciones clínicas son de inicio abrupto tras 2-7 días de incubación. Se caracterizan por fiebre elevada (39-40 °C), cefaleas, mialgias intensas generalizadas y artralgias con dolor cervical y lumbar, anorexia, gran astenia, náuseas, vómitos y dolor abdominal. Los síntomas respiratorios (tos, rinitis, faringitis) son frecuentes. Se puede presentar una erupción cutánea máculopapular, que aparece al comienzo de la fiebre o coincide con un segundo pico febril a los 3-5 días. Pueden observarse poliadenopatías, granulocitopenia, linfocitosis relativa y trombopenia.

Algunos de los aspectos clínicos dependen fundamentalmente de la edad del paciente. El dolor abdominal generalizado ha sido observado más frecuentemente en niños. En adultos, al final del período febril se pueden presentar manifestaciones hemorrágicas, como epistaxis, petequias, gingivorragias, y en casos más raros hematemesis, melenas o hematurias. Si bien el Dengue clásico es usualmente benigno y autolimitado, se asocia con gran debilidad física y algunas veces con una convalecencia prolongada, pudiendo estar presentes las manifesta-

ciones hemorrágicas, que no son exclusivas de la entidad clínica llamada fiebre hemorrágica de Dengue.

La enfermedad cursa con viremia precoz y breve (desde un día antes de los síntomas hasta 3-5 días después, aproximadamente) lesiones de engrosamiento endotelial, edema e infiltración mononuclear en torno a los pequeños vasos.

Fiebre hemorrágica de dengue

Los síntomas iniciales son indistinguibles de los del Dengue clásico, pero evolucionan rápidamente las manifestaciones hemorrágicas, que son leves en la mayoría de los casos (prueba del lazo positiva, petequias, epistaxis), pero pueden llegar a sufusiones hemorrágicas en la piel, el tubo digestivo, el sistema nervioso, el aparato urinario, o incluso las serosas, con derrame pleural.

En los casos benignos o moderados, luego del descenso de la fiebre, el resto de los síntomas y signos retroceden. Generalmente los pacientes se recuperan espontáneamente o luego de la terapia de reposición hidroelectrolítica (no hay terapia antiviral cuidadosamente evaluada).

En los casos graves, rápidamente, o después de un descenso de la fiebre entre el 3º y el 7º día, el estado del paciente empeora repentinamente, presentándose cianosis, taquipnea, hipotensión, hepatomegalia, hemorragias múltiples y falla circulatoria. La situación es de corta duración, pudiendo llevar a la muerte en 12 a 24 horas (1 a 10% de los casos), o a la rápida recuperación luego del tratamiento antishock.

Existe aumento de la permeabilidad vascular, hemoconcentración, trombocitopenia, depleción del fibrinógeno (y del factor VIII, factor XII, etc.) con concentración elevada de sus productos de degradación. Hay ascenso del tiempo de protrombina, tromboplastina y trombina. La albúmina sérica está disminuida, y se presentan albuminuria y leve ascenso de aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT). Las lesiones viscerales son edema, extravasación sanguínea, necrosis e infiltración leucocitaria mononuclear.

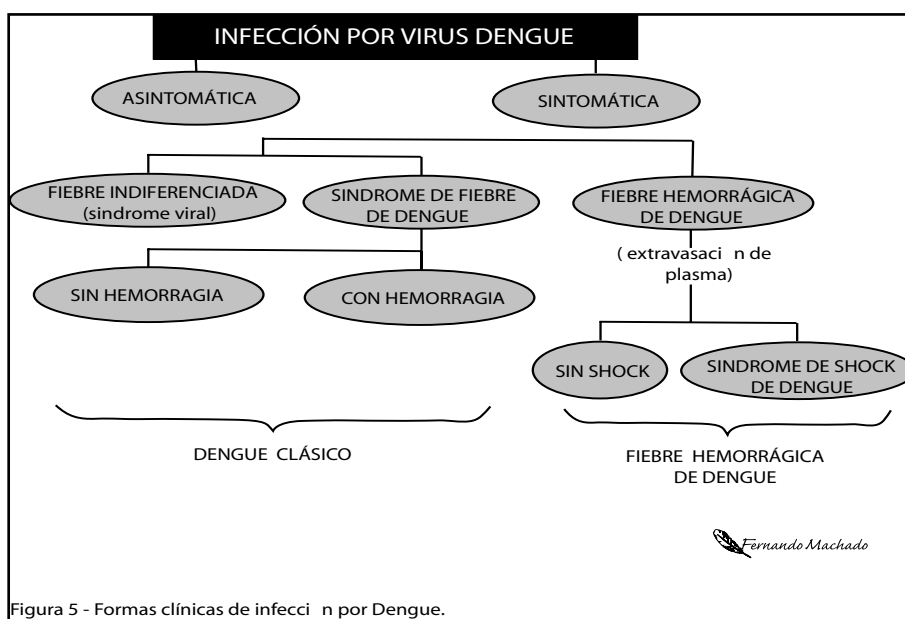
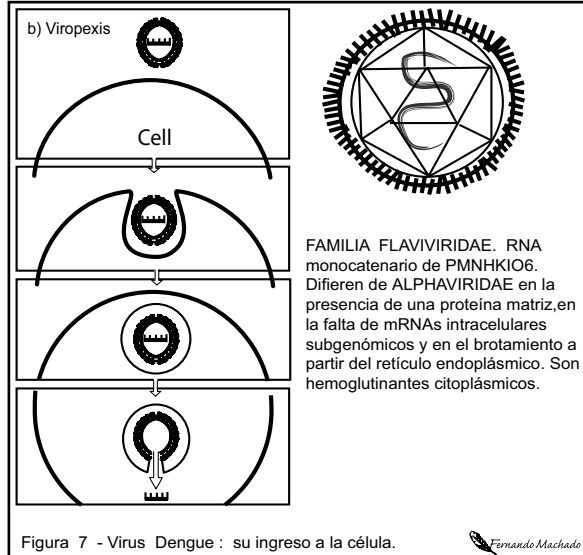
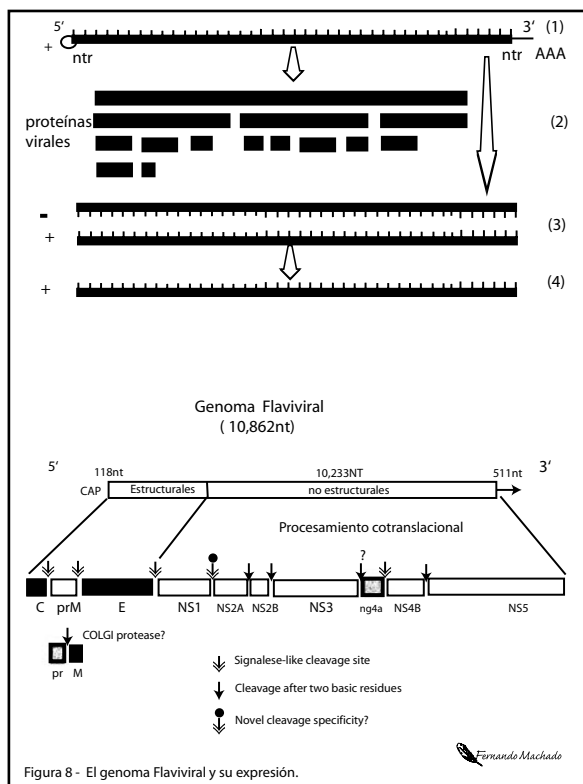


Figura 5 - Formas clínicas de infección por Dengue.



Se piensa que este cuadro resulta de una respuesta inmunopatológica a una segunda infección, con un serotipo viral diferente del primero. La infección con un determinado serotipo protege en forma estable contra la reinfección con el serotipo homólogo, y transitoriamente contra otros serotipos. Pero al cabo de algunos meses la acción de esos anticuerpos puede producir un efecto inverso de facilitación del daño. El nuevo serotipo viral forma complejos con anticuerpos preexistentes ya no neutralizantes y vía receptores Fc gana acceso a monocitos, en los cuales se multiplica fácilmente y se disemina ampliamente.



AGENTE ETIOLÓGICO

El agente causal es un virus de la familia *Flaviviridae*: *arbovirus (arthropod-borne)* similar al de la fiebre amarilla. Son virus envueltos, (por tanto, sensibles a la destrucción por agentes físicos y químicos), de 40-50 nm de diámetro, con cápside icosaédrica y genoma de RNA monocatenario, no segmentado, de polaridad positiva. Éste opera directamente como mRNA policistrónico.

El virus adhiere a las células eucariotas, ingresa a ellas por viropexis, se replica en el citoplasma y se ensambla en el retículo endoplasmático. Su

genoma codifica una poliproteína que es luego procesada en 10 polipéptidos: 3 estructurales (una proteína de nucleocápside C, una membranosa prM y una glicoproteína de envoltura E, hemaglutinante, de adherencia) y 7 no estructurales, de los cuales destacamos NS1, que puede inducir, como E, respuesta inmune protectora.



Se reconocen por variación de la proteína E cuatro tipos antigénicos (llamados DEN-1, DEN-2, DEN-3 y DEN-4) sobre la base de ensayos de neutralización del efecto citopático. Existe heterogeneidad de cepas dentro de cada tipo, que se correlaciona con variedad de secuencias de RNA, cuya identificación en prM, E y NS1 tiene utilidad epidemiológica.

Las posibilidades de amplia variación y supervivencia de estos virus son, sin embargo, menores que para otros virus RNA, a causa de su estricta adaptación a dos hospederos diferentes.

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Vectores y reservorios

Los vectores del Dengue son los mosquitos del género *Aedes*, y la especie más importante en la transmisión es el *Aedes aegypti*. Otro vector de importancia epidemiológica es el *Aedes albopictus*, de gran distribución en Brasil. Es el vector de mantenimiento de la enfermedad en Asia, que ha sido introducido en América y ha difundido en varios países. Ambos vectores pertenecen al subgénero *Stegomyia*. En otras zonas del planeta hay otras especies que actúan como vectores. *Aedes aegypti* son artrópodos de clase *Insecta*, orden *Diptera*, familia *Culicidae* y subfamilia *Culicinae*, que incluye los géneros *Aedes* y *Culex*. Los huevos de *Aedes* y *Culex* no presentan los flotadores característicos de la subfamilia *Anophelinae*, transmisores de la malaria. Los de *Aedes* son depositados individualmente, y los de *Culex* en grupos flotantes. Las larvas de estos géneros cuelgan suspendidas diagonalmente de la superficie del agua, y no paralelas como en los anofelinos. Las larvas de mosquitos se colectan para obtener un registro positivo a falta de especímenes adultos, para realizar una identificación más precisa y sencilla que con éstos, o para realizar estudios de infección y transmisión experimental.

El adulto de *Aedes aegypti*, transmisor del Dengue y la fiebre amarilla, tiene un dorso marcado con bandas de color plateado o amarillo blanquecino sobre fondo oscuro, y un dibujo característico en forma de lira en el dorso del tórax. Las patas están conspicuamente

bandeadas, y el último artejo de las patas posteriores es blanco. El abdomen de la hembra tiende a ser puntiagudo.

Este género está extensamente distribuido dentro de los límites de las latitudes 40°N y 40°S, pero es altamente susceptible a temperaturas extremas y a climas cálidos secos. Los adultos pierden actividad por desecación, o debajo de 12-14 °C.

Vuelan pocos metros, y pican de día o de noche en habitaciones de la vivienda junto a la que nacen. Cada hembra deposita relativamente pocos huevos (140 aproximadamente) durante una oviposición (puede haber 2 o más). Lo hace en colecciones de agua naturales o artificiales peridomiciliarias (charcos, tanques, cubiertas, recipientes descartables diversos, preferentemente de color oscuro) o en hoyos y cavidades de árboles y rocas. Los huevos pueden soportar la desecación durante un año, y eclosionar tras unos cuatro días de humedad.

El vector fue erradicado de América del Sur a mediados de siglo, pero a partir de 1980 aproximadamente se ha ido reintroduciendo en la mayoría de los países, incluyendo Uruguay (1996-1997), por transporte desde zonas infestadas en recipientes de agua no formales (tanques, cubiertas) que contienen huevos o larvas. Con ellos, se reintrodujeron en la región los virus que transportan y las enfermedades que producen.

En Uruguay es posible encontrar el mosquito en varias ciudades, con máxima concentración en Mercedes y Fray Bentos; pero no los virus Dengue ni la enfermedad que generan, a excepción de 20-30 casos donde la infección fue adquirida en el exterior.

Aedes aegypti está presente en Argentina, en Bolivia (con índices de infección larvaria de 5%), en Paraguay y en Brasil junto con *A. Albopictus*, y también en Ecuador, Colombia, Perú, Venezuela y otros.

La magnitud actual del problema de *Aedes aegypti* es mucho mayor que durante la anterior campaña de erradicación, en términos de extensión, urbanización, volumen y unidades de agua almacenada a cielo abierto y contaminada. Todas las poblaciones del mosquito en América son ahora resistentes al DDT, y algunas lo son a temefós, malathión y piretroides.

La fuente de infección y el reservorio vertebrado es el hombre. El virus del Dengue persiste en la naturaleza gracias al ciclo de transmisión hombre-*Aedes aegypti*-hombre. Secundariamente, contribuyen otros fenómenos:

- La replicación del virus en el tracto genital del vector hace que aquel pueda incorporarse a los huevos y la prole.
- Se puede producir transmisión sexual de machos infectados a hembras.
- Existen ciclos selváticos de infección, que pueden involucrar a monos y contribuir, en menor escala, al mantenimiento y la transmisión del virus, junto con el ciclo horizontal principal hombre-mosquito-hombre.

MODO DE TRANSMISIÓN

La transmisión es indirecta, a través de los vectores biológicos mencionados. Se realiza por la picadura del mosquito hembra infectado. Las hembras se infectan cuando se alimentan de sangre contaminada, cuyas proteínas requieren para el desarrollo de los huevos.

El insecto pica durante el día, y está muy adaptado al ambiente urbano. No hay transmisión por contacto directo con una persona enferma, o con sus secreciones, ni tampoco por contacto con fuentes de agua o alimentos.

PERIODO DE TRANSMISIBILIDAD

El tiempo intrínseco de transmisibilidad corresponde al de la viremia de la persona infectada.

Comienza un día antes del inicio de la fiebre, y puede extenderse hasta el sexto u octavo día de la enfermedad.

En el mosquito hembra infectado, el virus se multiplica en el epitelio intestinal, ganglios nerviosos, cuerpo graso y glándulas salivales del insecto, el cual permanece infectado y asintomático toda su vida, que puede durar semanas o meses en condiciones de hibernación. Luego de 7 a 14 días (tiempo de incubación extrínseco) puede infectar al hombre por nueva picadura.

SUSCEPTIBILIDAD E INMUNIDAD

La susceptibilidad es universal. Aunque todos los serotipos pueden estimular la formación de anticuerpos grupo y tipo específicos, la inmunidad inducida por un serotipo es poco protectora contra otro serotipo, mientras que la inmunidad conferida por la infección del virus es permanente para el serotipo que causó la infección.

La respuesta inmunológica frente a la infección aguda por dengue puede ser primaria o secundaria. En la respuesta primaria, ocurrida en individuos no expuestos previamente a flavivirus, los títulos se elevan lentamente y no son muy altos. La respuesta secundaria se observa en aquellas personas con una infección aguda por Dengue, pero con experiencia de infección previa con un flavivirus (dengue u otro). En este caso, los títulos de anticuerpos se elevan rápidamente a niveles altos.

El origen de la susceptibilidad individual o colectiva referida a la fiebre hemorrágica de Dengue no está totalmente aclarado. Hemos mencionado el planteo que atribuye principalmente el proceso a un fenómeno inmunopatológico. Una hipótesis muy aceptada se refiere a la multicausalidad por varios factores:

- Factores individuales: menor de 15 años, lactantes, adultos de sexo femenino, raza blanca, buen estado nutricional, coexistencia de enfermedades crónicas (diabetes, asma, etc.), preexistencia de anticuerpos e intensidad de la respuesta previa.
- Factores virales: virulencia de la cepa circulante
- Factores epidemiológicos: existencia de una población susceptible, presencia de un vector eficiente, alta densidad del vector, intervalo de tiempo “apropiado” entre dos infecciones por serotipos diferentes (3 meses a 5 años) y amplia circulación del virus.

DIAGNÓSTICO

El trabajo diagnóstico de laboratorio en relación al dengue tiene por finalidad:

- La confirmación de la enfermedad.
- La identificación de los serotipos circulantes.
- La determinación de los niveles de transmisión de la infección por medio de encuestas seroepidemiológicas.

En las áreas con epidemias estudiadas y en curso, o con elevada endemicidad, no es necesario el estudio de laboratorio de todos los casos, y la actividad de laboratorio se dirige a la vigilancia de la difusión en nuevas áreas o de la aparición de nuevos serotipos, a la confirmación de los casos graves o fatales, y al apoyo a las encuestas seroepidemiológicas.

La confirmación de laboratorio de un caso de Dengue se hace por:

- Aislamiento del virus o identificación de sus antígenos o ácidos nucleicos a partir del suero del paciente o en muestras de necropsia.
- Demostración de seroconversión (aumento 4X o más en los títulos IgG o IgM) en sueros pareados con intervalo de 14 a 21 días, o detección de IgM específica (a partir del séptimo día de enfermedad) en presencia de una situación clínica y epidemiológica compatible.

El aislamiento viral se realiza a partir de sangre, derivados u otros tejidos en:

- Cultivos celulares eucariotas, que pueden ser de mosquito (clona C6/36 de *A. albopictus*) o de vertebrados. En estos últimos, a diferencia de los primeros, es posible observar efecto citopático a partir de los 5-14 días de inoculación. En cualquier caso, la identificación viral debe completarse sobre los cultivos por inmunofluorescencia, neutralización u otras reacciones.
- Ratones recién nacidos o mosquitos susceptibles, no vectores, por vía intratorácica.

La muestra de sangre para aislamiento viral debe ser obtenida entre el primero y el quinto día de la enfermedad, período de viremia.

La investigación de antígenos o ácidos nucleicos virales por inmunofluorescencia, inmunohistoquímica, sondas marcadas o RT-PCR no se utiliza de rutina. Esta última, que es muy sensible y específica, puede utilizarse para detección precoz.

La investigación de IgM específica antiviral es un ensayo que se puede realizar precozmente, aunque no es altamente sensible ni específico. Se realiza por ELISA de captura (MAC-ELISA) y puede ser positiva por 2 a 3 meses. La demostración de seroconversión puede hacerse por inmunofluorescencia, fijación de complemento, neutralización, inhibición de la hemoaglutinación (IH) o ELISA. El método de referencia, sensible y específico, es el de neutralización. En encuestas seroepidemiológicas se utilizan el ELISA o la IH, que es un ensayo barato y sencillo, que detecta anticuerpos de aparición precoz y persistencia prolongada.

El MSP ha difundido en 2003 un instructivo para la vigilancia epidemiológica y el diagnóstico del dengue, que es necesario conocer.

Vistas la difusión del vector, su ubicuidad, su resistencia, y las facilidades crecientes que provee la organización social actual para su persistencia, es ampliamente discutida la posibilidad de su erradicación. Sin embargo la iniciativa está planteada, a instancias de Brasil, y debe involucrar el compromiso de los estados, la educación y la participación activa de la comunidad.

Las acciones deben estar guiadas por encuestas y vigilancia de distribución y prevalencia de los vectores. Es necesario el drenaje de aguas estancadas, la eliminación de colecciones anormales peridomiciliarias, la protección de los depósitos de uso, y el control de las cargas y el transporte regional.

El bloqueo del contacto personal y grupal puede favorecerse con mallas, repelentes e insecticidas. El uso de plaguicidas debe hacerse evitando el daño a la vida silvestre y los cultivos. Es posible estimular la presencia de depredadores (artrópodos, peces y otros seres vivos), y regular la vegetación para proteger su acción. Se encuentran en ensayo las técnicas de modificación genética de los mosquitos para orientar la prevalencia de poblaciones incompetentes para la transmisión de los virus.

La vigilancia epidemiológica debe incluir:

- el seguimiento del vector;
- el alerta ante afecciones febriles o exantemas sugestivos, y
- la asignación y organización de recursos para estudios de laboratorio.

Se investiga sobre posibles preparados inmunizantes (vacunas) basados en proteína NS1 o en combinación de serotipos de cepas atenuadas.

Cuadro 2.

Enfermedad	Síntomas típicos	Vía de adquisición	Distribución	Sobrevida con la enfermedad
Kuru	Pérdida de coordinación, seguida de demencia	Infección (probablemente por antropofagia)	Conocido solo en Nueva Guinea; 2600 casos desde 1957	3 meses a un año
Creutzfeldt-Jakob	Demencia, seguida de pérdida de coordinación	Usualmente desconocida (esporádico) 10 a 15% por herencia del gen mutado que codifica para la proteína priónica PrP. Raramente por infección (iatrogenia)	Esporádico: 1 caso por millón Hereditaria: han sido identificadas 100 familias Infecciosa: han sido identificados 160 casos	Aproximadamente 1 año
Gerstmann-Straussler-Scheinker	Pérdida de la coordinación, seguida de demencia	Herencia de una mutación en el gen PrP	Han sido identificadas 50 familias.	De 2 a 6 años
Insomnio familiar fatal	Trastornos del sueño y alteraciones de SNA, seguidos de insomnio y demencia	Herencia de una mutación en el gen PrP	9 familias han sido identificadas	Aproximadamente 1 año

Priones: agentes de encefalopatías transmisibles

INTRODUCCIÓN

Quizás la mejor definición de un prión es *proteinaaceous infectious particle*, es decir partícula proteica infecciosa que carece de ácido nucleico (S. Prusiner, 1997).

La resistencia demostrada a los tratamientos químicos y físicos que normalmente inactivan a los virus y las bacterias, asociada a la falta de respuesta inmune humoral o celular detectable ubican a estos agentes en una categoría aparte de estos microorganismos.

Se cree que los priones son el resultado de alteraciones en la conformación de la proteína celular priónica normal (PrP^c), transmitidas de individuo a individuo o genéticamente; aunque se ha visto que también pueden causar enfermedades esporádicas en las cuales ninguno de los orígenes citados se ven involucrados. Lo que es más, existen indicios de que en las enfermedades priónicas podrían estar involucrados otros agentes.

Las formas más comunes de enfermedades priónicas, todas fatales, se agrupan bajo la designación de encefalopatías espongiformes transmisibles (EET). La presencia de múltiples vacuolas en el tejido cerebral se denomina cambio "espongiforme". Todas las EET que involucran de forma exclusiva al sistema nervioso central (SNC) se caracterizan por un período de incubación prolongado, seguido por un curso clínico progresivo de aproximadamente 1 año cuyo desenlace es fatal. Estas enfermedades están ampliamente difundidas en animales. Otra característica que distingue a este tipo de afecciones es su capacidad de generar un estado de "indiferencia inmunológica", en el cual no existe reacción inflamatoria ni respuesta

inmune en los tejidos afectados (SNC). Los cambios histológicos típicos observados en todas las especies afectadas son: vacuolización y pérdida neuronal, proliferación e hipertrofia de los astrocitos y poca respuesta inflamatoria.

PROPIEDADES FÍSICAS Y QUÍMICAS

Los instrumentos de neurocirugía y los electrodos cerebrales constituyen un medio para la transmisión de estos agentes; sólo los procedimientos más enérgicos de esterilización aseguran la no infecciosidad priónica de los mismos en caso de ser reutilizados.

Los agentes causales son resistentes a los procedimientos de desinfección utilizados para destruir los virus, entre ellos el formaldehído, detergentes y radiaciones ionizantes. El autoclave a 134 °C, o a 15 libras (1 atm. relativa, 121 °C) durante 1 hora, en vez de 20 minutos como se usa normalmente, en forma combinada con la solución de hipoclorito al 5% o el NaOH 1,0M se pueden emplear para la descontaminación.

ESTRUCTURA

Las enfermedades priónicas resultan de la alteración conformacional de la PrP^c, una glicoproteína de la superficie celular expresada en el cerebro, médula espinal y vísceras. Entre las enfermedades animales, la más conocida es la enfermedad de "scrapie" detectada en cabras y ovejas, descrita por primera vez en 1732, caracterizada por pérdida de coordinación, debilidad muscular, irritabilidad y en algunos casos, desarrollo de un intenso prurito que lleva a los animales a perder tanto el pelo como la lana por lesiones de rascado (de ahí su nombre). Se ha utilizado como prototipo de estudio de estos agentes al causante de esta enfermedad.

PrP^{sc} (proteína prion del scrapie), es una isoforma de PrP^c resistente a la proteasa K. Aun-

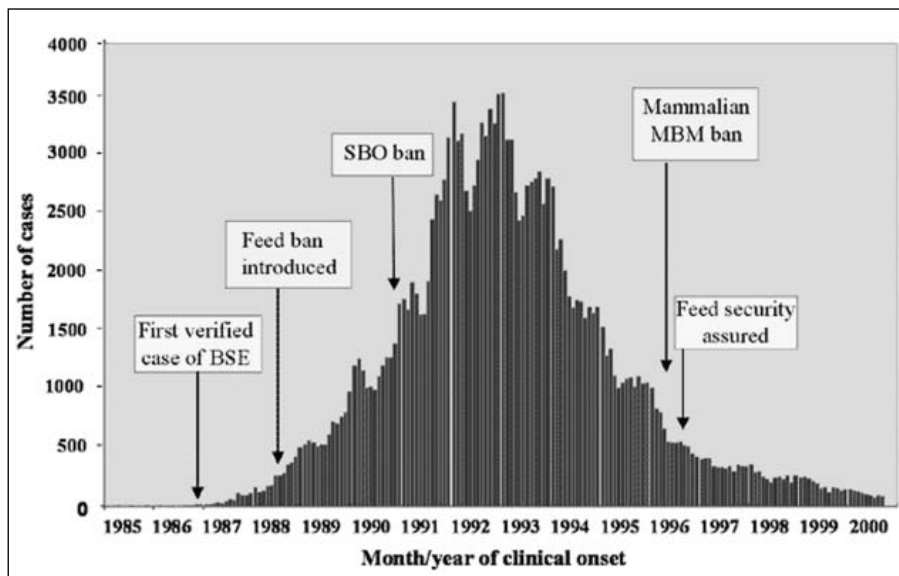


Figura 2. Evolución temporal de la epidemia de encefalitis espongiforme bovina en el Reino Unido, 1986-2000, con las fechas de las principales intervenciones preventivas. La prohibición sobre alimentación animal con ración conteniendo carne y huesos de mamíferos (marzo de 1996) extendió una prohibición de 1994 que se refería sólo a algunas especies de granja. SBO ban = specified bovine offals ban (prohibición de consumo de cerebro, médula, timo, bazo, amígdalas e intestinos de ganado mayor de 6 meses).

que mucho se sabe del rol patogénico de la PrP^{sc}, su fisiopatología es todavía mal conocida, pero algunas líneas de investigación sugieren que tendría participación en el metabolismo del cobre.

Estas partículas pueden ser susceptibles a los agentes que desnaturalizan las proteínas, pero son resistentes a los que modifican los ácidos nucleicos, lo que contribuye a confirmar que las proteínas son el componente esencial de las partículas infectantes.

Como argumentos a favor de que estas partículas infecciosas no son virus, tenemos que nunca han podido observarse al microscopio electrónico, ni cultivarse en ningún tipo celular, ni se han encontrado rastros de ADN o ARN mediante técnicas de biología molecular.

El hombre (en el cromosoma 20) y algunos animales, codifican una proteína PrP^c (proteína celular priónica) íntimamente relacionada con la PrP^{sc} en cuanto a la secuencia de aminoácidos, pero diferente en muchas de sus propiedades. Las diferencias en las modificaciones postraduccionales hacen que las dos proteínas se comporten de modo diferente. La PrP^c normal consiste en 4 α hélices (regiones en las que el esqueleto proteico está arrollado formando una hélice), mientras que la PrP^{sc} contiene cadenas β (regiones donde el esqueleto está completamente extendido) formando hojas plegadas β .

Se han propuesto muchas teorías para explicar la producción de enfermedad por una proteína aberrante. Stanley Prusiner (Premio Nobel 1997) sugirió un modelo actualmente aceptado, según el cual la PrP^{sc} se une a la PrP^c normal presente en la superficie celular y hace que sea procesada en PrP^{sc}, que después se agrega para formar placas similares a amiloides en el cerebro. Existen además otras enfermedades por depósitos de proteínas amiloides distintas de la PrP^{sc} (enfermedad de Alzheimer, amiloidosis secundaria y mieloma múltiple), en las cuales existe el mismo proceso de propagación de configuración molecular sin que por ello el nuevo material resulte infeccioso para otros individuos.

La célula repone la PrP^c consumida y el ciclo continúa. El hecho de que estas placas se compongan de proteínas del huésped explicaría la falta de respuesta inmune frente a estos agentes en los pacientes con encefalopatía espongiiforme.

Los efectos de la acumulación en el cerebro de esta proteína aberrante (PrP^{sc}) son los responsables, posteriormente, de los síntomas de la enfermedad.

	PrP ^{sc}	PrP ^c
Estructura	Globular	Extendida
Resistencia a las proteasas	Sí	No
Presencia de fibrillas de scrapie	Si	No
Localización en células	Vesículas citoplasmáticas	Membrana plasmática
Renovación	Días	Horas

ENCEFALOPATÍAS ESPONGIFORMES EN HUMANOS

Kuru

Es una enfermedad prácticamente extinguida. Sus orígenes se remontan a los habitantes de la tribu Fore en la región montañosa de Papua, Nueva Guinea. Fue la primera enfermedad humana familiar progresiva, degenerativa, que se demostró que era transmisible a animales. La enfermedad fue llamada "kuru", que en lenguaje nativo significa temblor o miedo asociado al frío. La transmisión guardaba relación con ceremonias y rituales funerarios desarrollados por estas tribus, en las que se vieron predominantemente afectados los niños y las mujeres. Posteriormente, los estudios de Gajdusek y Zigas, en 1957, demostraron que la transmisibilidad

se relacionaba con la ingestión de fluídos y tejidos corporales humanos, entre ellos el cerebro, conteniendo las concentraciones más elevadas del agente causal.

Entre el momento de la infección y la aparición de los síntomas puede existir una latencia de hasta 30 años. El cuadro clínico se caracteriza por su progresividad y corta duración, ya que los pacientes mueren en menos de un año de su inicio. Aparecen bruscamente ataxia cerebelosa, temblor fino característico, y en pocos meses el paciente es incapaz de caminar o estar de pie. Además presenta progresiva dificultad para el habla, llegando a ser ininteligible. En la etapa terminal, el deterioro mental y la dificultad en la deglución, a lo que se agregan la incontinencia esfinteriana y las úlceras de decúbito, llevan al paciente a la muerte.

ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JAKOB

Esta enfermedad está distribuida en todo el mundo, afectado todas las razas así como a ambos sexos. Su edad media de presentación es la sexta década de la vida. El cuadro clínico se caracteriza por trastornos sensitivos, confusión, nerviosismo, alteraciones de la memoria, tensión, trastornos del sueño que progresan en semanas o meses a demencia franca, y finalmente coma. Suelen evidenciarse hallazgos patológicos en el EEG. En etapas avanzadas agrega crisis convulsivas y trastornos neurovegetativos, conduciendo a la muerte en 6 a 12 meses.

Los tres tipos epidemiológicos clásicos de ocurrencia de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) son: la forma esporádica que comprende el 85-90% de los casos, teniendo una incidencia mundial de 1 por 1.000.000 al año y cuya causa podría corresponder a mutaciones somáticas espontáneas (algunas muy bien caracterizadas); la hereditaria, 10-15% de los casos, asociada a mutación en el gen PrP; y finalmente, la iatrogénica, la más rara, cuyo modo de transmisión sería por medio de tejidos transplantados contaminados como por ej. córnea, o por contacto con instrumental quirúrgico como electrodos cerebrales, o bien mediante tratamientos en la década de 1980 con hormona de crecimiento extraída de hipófisis de seres humanos.

En los últimos años, se ha descrito una nueva variante de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (nvECJ) que afecta a individuos más jóvenes, entre 15 y 44 años, la cual se piensa se produce por ingesta de productos cárnicos contaminados con el agente de la encefalopatía espongiiforme bovina (EEB). La proteína priónica responsable de esta patología (nvPrP^{sc}) se diferencia de la proteína que se encuentra en la ECJ esporádica o familiar por predominar en forma di-glicosilada, mientras que en los casos esporádicos predomina la forma mono-glicosilada.

Una joven de 13 años en el Reino Unido fue el caso clínico fatal documentado más precoz de esta enfermedad, que ha afectado a más de 160 personas y que podría estar siendo incubada por muchas más.

El diagnóstico se realiza con base en la clínica, la imagenología de resonancia magnética y el electroencefalograma (EEG). La presencia de la proteína llamada 14-3-3 en el líquido cefalorraquídeo (LCR) parece tener valor diagnóstico. Todos los pacientes con nvECJ examinados hasta el momento son homocigóticos para metionina en el codon polimórfico 129 del gen PrP en el cromosoma 20. Las personas con otro genotipo, que son la mayoría, podrían ser más resistentes. La confirmación diagnóstica (en el hombre y animales) se hace sólo por anatomía patológica.

ENFERMEDAD DE GERSTMANN-STRAUSSLER-SCHEINKER

Dicha enfermedad tiene la particularidad de ser siempre familiar, siendo su cuadro clínico constituido por trastornos de la marcha e inestabilidad, algunas veces acompañadas de dolores

y parestesias en miembros inferiores. Lo característico es la ataxia cerebelosa con alteraciones del habla y ausencia de reflejos osteotendinosos, evolucionando a la demencia. Su inicio es habitualmente a los 50 años y la duración entre 2 y 10 años.

Se han identificado tres formas que varían en cuanto al sitio de mutación del gen PrP: atáxica (donde existe sustitución de citosina por timina; codificando entonces en vez de prolina, leucina); forma telencefálica o demencial y otra muy similar a la primera.

INSOMNIO FATAL FAMILIAR

Esta enfermedad se caracteriza por insomnio progresivo y degeneración neuronal de los núcleos del tálamo, constituyendo la primera enfermedad degenerativa genéticamente limitada a los núcleos del tálamo, la cual fue descrita por primera vez por Elio Lugaresi y colaboradores en Italia en 1986.

Al igual que la ECJ podría presentarse bajo forma familiar o esporádica. Esta enfermedad y un subtipo de la ECJ son dos entidades clínicas y patológicamente distintas pero ligadas a una misma mutación en el codón 178 del gen PrP que lleva a la sustitución de ácido aspártico por asparagina.

ENCEFALOPATÍAS ESPONGIFORMES EN ANIMALES

En animales han sido descritas varias encefalopatías espongiformes: enfermedad temblorosa natural o Scrapie, anteriormente mencionada, caracterizada por mostrar en el cerebro ovino fibrillas asociadas a scrapie (FAS), en las que se hallaba el príon; encefalopatía espongiforme del visón (la que se adquiere por el consumo de cadáveres de animales contaminados); enfermedad de debilitamiento de rumiantes salvajes (en ciervos cautivos), encefalitis espongiforme felina, que afecta a los gatos, y finalmente la encefalopatía espongiforme bovina, vulgarmente llamada "mal de las vacas locas" descrita en Inglaterra en 1986, después que comenzó a afectar bovinos en Gran Bretaña que desarrollaban incoordinación, temblores y fotofobia. El príon causante de esta enfermedad puede "saltar" de una especie a otra afectando diferentes mamíferos, a los que se agrega su más reciente conquista: el hombre. La enfermedad, que se convirtió en epidemia, se debió al consumo por el ganado vacuno de suplemento alimentario elaborado con base en harinas de carnes y huesos de ovejas muertas contaminadas con Scrapie, tras un período de incubación estimado en 2 a 8 años.

Epidemiología

La encefalopatía espongiforme bovina ha adquirido mayor trascendencia en los últimos años debido a la epidemia entre el ganado vacuno detectada en 1986 en Gran Bretaña. Este problema lejos de haber sido resuelto continúa generando controversias en cuanto a las políticas de control sanitario por parte de las autoridades y las pérdidas económicas que implican a los países involucrados. Sin dudas, Gran Bretaña es el país más gravemente afectado, con cifras que estiman que entre 200 y 300 terneros infectados con EEB llegan a las carnicerías para ser consumidos cada año, a pesar de las medidas adoptadas a partir de junio de 1989 en que se eliminó del mercado la ración compuesta de desechos de ganado ovino y, por ley, sólo se destinan para consumo humano los terneros menores de 30 meses de edad.

En ese mismo año, la Unión Europea prohibió al Reino Unido las exportaciones de ganado vacuno nacido antes de julio de 1988 y recién 7 años más tarde se prohibieron mundialmente las exportaciones de carne del Reino Unido, incluyendo otros productos como semen, embriones y materia prima usada en la manufactura de productos médicos, cosméticos y farmacéuticos.

La descripción de un grupo de casos de nvECJ en el Reino Unido relacionados en tiempo y espacio con una epidemia de EEB en bovinos se considera como el primer ejemplo de un brote epidémico de EET en seres humanos, y apunta a una clara posibilidad de transmisión interespecífica de priones, de bovinos al hombre.

En las islas británicas se informaron hasta el año 2000 más de 180.000 casos bovinos. En Suiza, Portugal y Francia, cientos. En América se han informado casos en Canadá, Estados Unidos e islas Malvinas. No hay casos reconocidos de enfermedad animal en el subcontinente sudamericano, ni en Uruguay.

Los casos humanos de nvECJ informados en todo el mundo son hasta el momento más de 160, localizados principalmente en el Reino Unido. El riesgo de adquirir esta enfermedad a partir de alimentos contaminados parece ser bajo, probablemente por existencia de una "barrera entre especies" que provee protección importante aunque incompleta.

En países como Nueva Zelanda, Canadá y Estados Unidos se han adoptado medidas preventivas drásticas, excluyendo como donantes de sangre aquellos individuos que vivieron por períodos mayores a seis meses en Gran Bretaña entre los años 1980 y 1996, debido a la vinculación de la nvECJ con los linfocitos B1, ya que los procesos de filtración no son 100% seguros.

Se podría pensar que como en nuestro país la alimentación del ganado bovino y ovino es predominantemente en base a pastoreo y no con raciones de origen animal, no existirá este tipo de enfermedad. Sin embargo la vigilancia podría fallar como en Europa, el diagnóstico puede omitirse o los animales podrían ser faenados en etapas más tempranas, todo lo cual contribuiría a subestimar el número de casos. Precisamente porque la enfermedad pudiera ser no tan ajena al Uruguay como se pretende, sería conveniente alertar contra el consumo de órganos del SNC de bovinos, ovinos o cualquier otro mamífero (debido a la extrema resistencia de los priones al calor, por los métodos de cocción convencionales).

En conclusión, estas patologías pertenecen a un grupo de afecciones del SNC del ser humano y algunos animales que los científicos denominan enfermedades neurodegenerativas transmisibles. Todas comparten un período de incubación prolongado, la aparición en el cerebro de proteínas amiloides y vacuolas, dando el característico aspecto esponjoso, la producción de temblores incontrolados y el mecanismo de transmisión potencial entre individuos.

Bibliografía

- Russi J, coordinador. *Virus y Virología médica en el Uruguay*. Monografías del Instituto de Higiene, Núm. 2. Julio 2002. Consultable en la página web del Instituto de Higiene: <http://www.higiene.edu.uy>
- Chungue, E.; Cassar, O.; Drouet, M.T.; Guzmán, M.G. y col. Molecular epidemiology of Dengue-1 and Dengue-4 viruses. *J. Gen. Virol.* 76: 1877-1884, 1995.
- Fields, B.N.; Knipe, D.M. *Virology*. 2nd. Edition. Raven Press, S. Francisco, 1990.
- Harwood, R.F.; James, M.T. *Entomología médica y veterinaria*. Edit. Limusa, Méx. 1987
- Lennette, E. H. *Laboratory diagnosis of viral infections*. 2nd. edition. Marcel Dekker, NY, 1992.
- Morse, S.S. *Emerging Viruses*. Oxford Univ. Press, Ox. 1993.
- Mackinnon, J.E. *Zooparásitos y animales ponzoñosos*. Of. del Libro, AEM, 1965.
- OPS. Informe ops/hcp/hct/96.066. Taller para la promoción del combate al *Aedes aegypti*/Dengue. Asunción, Paraguay. Abril 1996.
- Ramírez-Ronda, C.H.; García, C.D. Dengue in the western hemisphere. En: *Diseases of Latin America*. *Infectious Disease Clinics of North America*. 8(1): 107-128, 1994.

- Ministerio da Saúde, Brasil. Manual de Dengue. Vigilância epidemiológica e Atenção ao Doente. 2a. Ed. Brasilia. DEOPE, 1996.
- Situación del dengue y FHD en la región de las Américas. OPS, 2003. (2003: number of reported cases of Dengue and DHF, region of the Americas, by country and region). <http://www.paho.org>
- Vignolo J y López O. (MSP) Enfermedades transmisibles. Dengue. 2003. Consultable en la página web del Instituto de Higiene <http://www.higiene.edu.uy>
- Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Virus lentos no convencionales. Priones. Pp 597-600 en: Microbiología Médica, 4ª. Ed., Mosby, Elsevier Madrid, 2002.
- Prusiner S.B. The Prion Diseases. Scientific American, January 1995, pp30-37.
- Prusiner S.B., Scott M.R. Prion Protein Biology, Cell 93, 337-348, 1998.
- Rivadeneira Emilia D., Encefalopatías Espongiformes Subagudas y Agentes no Convencionales, en Zinsser Microbiología 20ª Ed., Panamericana, Buenos Aires, 1994
- Rodríguez Escanlar María Mirta, Enfermedades Priónicas en Segundo Curso sobre Infecciones del Sistema Nervioso Central. Instituto de Neurología Prof. A. Ricaldoni, Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay. Of. del Libro, AEM. 1997.
- Brown P, Will RG, Bradley R, Asher DM and Linda Detwiler. Bovine Spongiform Encephalopathy and Variant Creutzfeldt-Jakob Disease: Background, Evolution, and Current Concerns. CDC Emerging Infectious Diseases 7: 6-16, 2001. Consultable on line.
- BSE in a Dairy Cow of Washington State, 2003. CDC MMWR 52: 1280-85, January 9, 2004. Consultable on line en <http://www.cdc.gov>.