

Revisión

Eco-Epidemiología de flebovirus (Bunyaviridae, *Phlebovirus*) transmitidos por flebótomos (Psychodidae, Phlebotominae)

María de los Ángeles Acevedo & Jazzmín Arrivillaga*

En la actualidad la emergencia y re-emergencia de nuevos arbovirus es de gran importancia en salud pública. El género *Phlebovirus* (Bunyaviridae) es parte importante de este grupo de virus constituido en la actualidad por 68 serotipos. La infección causada por *Phlebovirus* origina una clínica comúnmente compuesta por fiebre, dolor de cabeza y malestar general; rara vez se presentan meningitis o meningoencefalitis, conocida por sus síntomas como la "fiebre del flebótomo". Estos virus son transmitidos principalmente por dípteros de los géneros *Phlebotomus* y *Lutzomyia* de la familia Psychodidae. La dinámica poblacional de los flebovirus indica que su presencia está íntimamente asociada con los sitios donde se encuentra el vector, distribuido en zonas de Asia, África y Europa entre 20° y 45° de latitud, así como en las Américas asociado principalmente a zonas boscosas. Las hembras de estos géneros son hematófagas y capaces de transmitir el virus transovarialmente, por tanto el ciclo del mismo no se encuentra limitado a la transmisión hospedador-reservorio-vector, aunado a esto, las larvas de cuarto instar en diapausa mantienen su capacidad infectiva. Actualmente, el diagnóstico se puede realizar por diversas técnicas serológicas y moleculares para algunos virus del grupo, pero dado que éstas no se realizan con frecuencia, los casos suelen pasar desapercibidos.

Palabras clave: Arbovirus, *Phlebovirus*, flebótomos, *Phlebotomus*, *Lutzomyia*, Bunyaviridae, fiebre del flebótomo.

INTRODUCCIÓN

Los arbovirus son virus transmitidos por artrópodos por inoculación salival, el término deriva del inglés "arthropod borne viruses". Estos virus son mantenidos en la naturaleza en ciclos enzoóticos y/o epizoóticos que involucran a los artrópodos hematófagos como vectores naturales y a los vertebrados como principales hospedadores (susceptibles y/o reservorios) (WHO, 1967).

Los arbovirus están implicados en enfermedades virales emergentes y re-emergentes

debido a cambios en los patrones eco-epidemiológicos o fallas en los programas de control (ejemplo en las Américas, con el Dengue, EEV y Fiebre Amarilla). Miembros de la familia Bunyaviridae constituyen uno de los principales protagonistas de esta situación. Esta familia, catalogada por estar integrada por virus principalmente emergentes es de amplia distribución en los cinco continentes y de alta diversidad de especies (Labuda, 1991).

La familia Bunyaviridae se encuentra definida taxonómicamente con base a las relaciones antigénicas, dividida en 5 serotipos, *Orthobunyavirus*, *Nairovirus*, *Phlebovirus*, *Hantavirus* (Labuda, 1991; Verani *et al.*, 1991; ICTVdB Management, 2006) y *Tospovirus* (ICTVdB Management, 2006). Los virus de esta familia tienen relaciones biológicas preferenciales con artrópodos de las clases Insecta y Arácnida (Labuda, 1991).

Universidad Simón Bolívar. Departamento de Estudios Ambientales. Lab. de Genética de Poblaciones. Valle de Sartenejas. Edo. Miranda. Venezuela. Código postal 1080

*Autor de correspondencia: jarrivillaga@usb.ve

Los virus pertenecientes a la familia Bunyaviridae se caracterizan por su genoma de ARN de cadena simple segmentado en tres partes, la parte larga (L) codifica para la proteína larga, la cual es ARN polimerasa viral, la parte media (M) codifica para dos glicoproteínas (G1 y G2) y la parte pequeña (S) codifica para una proteína de nucleocápside y N (la parte más inmunogénica) y la proteína no estructural (NSs) en algunos géneros entre ellos *Phlebovirus* y *Tospovirus* (Robeson *et al.*, 1979; Labuda, 1991; Schwarz, 1996; Liu *et al.*, 2003; Sánchez-Seco & Navarro, 2005; ICTVdB Management, 2006).

Dentro de la familia Bunyaviridae se encuentra, el género *Phlebovirus*, subdividido en dos grupos antigénicos: Sandfly fever (fiebre de flebótomos) y el grupo Uukunemi. La principal diferencia entre ambos grupos son los agentes vectores comprobados, en el primer caso son mosquitos y flebótomos mientras que el segundo son virus transmitidos por garrapatas (Dong *et al.*, 2003; ICTVdb Management, 2006).

Desde el punto de vista médico, en veterinaria y salud pública el género *Phlebovirus* presenta miembros importantes como el virus de la fiebre del Valle Rift (RVF, especie tipo) y el Virus de Toscana (TOSV). El alcance de los flebovirus radica en que originan una variedad de síndromes clínicos aparentemente no diferenciados que van desde un breve cuadro febril hasta meningoencefalitis (Beisel *et al.*, 1972; Valassina *et al.*, 1996; Braito *et al.*, 1998a; 1998b). El síndrome por flebovirus recibe el nombre de fiebre del flebótomo (*Phlebotomus* fever, sandfly fever, papataci fever, 3-day fever) (Feigin & Cherry, 1992), caracterizada por fiebre y malestar general, la cual es la manifestación clínica más común que ocurre en los humanos.

La importancia del estudio del género *Phlebovirus* reside en el incremento de arbovirosis que se creían controladas durante las últimas décadas, así como la aparición de distintas cepas virales en áreas geográficas antes no reportadas. Factores como la incursión humana, perturbaciones en ecosistemas terrestres, la movilidad de la población sin control sanitario y los cambios climáticos han favorecido la aparición de enfermedades arbovirales originadas por flebovirus, considerando la modificación del hábitat natural, la ecología de los vectores y la eco-epidemiología de la enfermedad que, en el caso de

América, consiste básicamente en la deforestación y cambio de uso de la tierra de ambientes terrestres-boscosos (Vasconcelos *et al.*, 2001).

En este trabajo se hace una revisión de los virus del género *Phlebovirus* pertenecientes al serogrupo de "Sandfly fever" o fiebre de flebótomos y cuyos vectores potenciales o incriminados son flebótomos del Viejo Mundo (*Phlebotomus* spp.) o del Nuevo Mundo (*Lutzomyia* spp.), dípteros pertenecientes a la familia Psychodidae, subfamilia Phlebotominae.

EL GÉNERO *Phlebovirus*

Historial Epidemiológico

La enfermedad denominada fiebre del flebótomo fue inicialmente descrita en Herzegovina (Schwarz, 1996) y era ya conocida para 1909. Ese año, una Comisión Armada Australiana que trabajaba en Yugoslavia, reportó por primera vez que la fiebre del flebótomo era causada por un virus transmitido por los flebótomos (Doerr *et al.*, 1909 citado por Tesh, 1989). Posteriormente, durante la II Guerra Mundial, la fiebre de flebótomos constituyó un serio problema de salud pública para las fuerzas militares en India, Paquistán y Palestina. Soldados de las tropas británicas, americanas y alemanas en el norte de África y el Mediterráneo resultaron infectados (Tesh, 1989). Investigaciones virológicas llevadas a cabo en Armenia, Moldavia, Turkmenia y Uzbekistan establecieron líneas locales del flebovirus y su rol como agente etiológico del cuadro febril, los brotes de fiebre del flebótomo ocurrieron repetidamente en la Unión Soviética durante el periodo de 1945-1950 (Gaidamovich *et al.*, 1974).

A partir de un estudio epidemiológico iniciado en el año 1976 en Irán, se incriminó a *Phlebotomus papatasi* como el vector natural, lo cual fue confirmado más tarde (Saidi *et al.*, 1977; Tesh *et al.*, 1977). Adicionalmente, se observó prevalencia en humanos y gerbos para varios aislados del virus ya conocido, completando así las primeras observaciones del posible ciclo epidemiológico del virus (Saidi *et al.*, 1977; Tesh *et al.*, 1977).

Los estudios en el Viejo Mundo condujeron a un número de aislados virales diferentes, provenientes

de flebotomos y que aumentaban al intensificarse estas investigaciones, alcanzando 37 serotipos aceptados para el año 1986. Para entonces, siete de los virus descritos habían sido asociados a enfermedades humanas y ya se incluían los virus aislados en la región Americana con vectores presumibles pertenecientes al género *Lutzomyia* (Tesh *et al.*, 1986).

Caracterización y taxonomía del género Phlebovirus

Actualmente, los 68 serotipos virales del género *Phlebovirus* (ICTVdB Management, 2006; Liu *et al.*, 2003) muestran cierto grado de reactividad cruzada entre miembros del género en pruebas serológicas de hemaglutinación (HA) y fijación de complemento (CF). Dentro de las características físicas de los virus más relevantes se tiene que los viriones consisten en una cubierta y una nucleocápside, de forma esférica a pleomórfica con un entre diámetro 80 a 120 nm (ICTVdB Management, 2006).

Los serotipos conocidos de *Phlebovirus* están divididos en dos grupos antigénicos principales: Sandfly fever (la fiebre de flebotomos) con 55 miembros y el grupo Uukuniemi con 13 miembros (Liu *et al.*, 2003). El grupo de la fiebre de flebotomos está a su vez dividido en 13 serocomplejos y 12 miembros no asignados a algún serocomplejo (Liu *et al.*, 2003; ICTVdB Management, 2006).

Respecto a los vectores de los *Phlebovirus*, las diferencias entre los dos grupos también se reflejan en sus vectores. Los virus de "Sandfly fever" son transmitidos por flebotomos, mosquitos (Culicidae) o jejenes (*Culicoides*), los del grupo Uukuniemi son virus transmitidos por garrapatas.

A pesar de que existen grupos diferentes de vectores que no se encuentran muy relacionados taxonómicamente, los grupos virales Uukuniemi y Sandfly fever están relacionados entre sí ya que presentan las siguientes características comunes (ICTVdB, Management, 2006): 1.- Comparten la misma estrategia de codificación de ambos sentidos para el segmento S del ARN. 2.- Tienen secuencias nucleotídicas terminales 5' y 3' idénticas. 3.- Exhiben una baja aunque significativa homología entre las glicoproteínas. 4.- Las proteínas N muestran un alto nivel de homología. 5.- Ciertos miembros de cada grupo se encuentran antigénicamente relacionados con algunos miembros del otro grupo.

De acuerdo a Liu *et al.* (2003) para el género *Phlebovirus* la actual clasificación antigénica es poco satisfactoria por diversas razones, entre las cuales figura el hecho de haberse descubierto un total de 68 especies de flebovirus siendo altamente probable que exista en la naturaleza un número mayor. Aunado a esto, y basado en su estructura genética, abundancia y patrones complejos de antigenicidad de reactividad cruzada, es probable que la reorganización natural ocurra entre algunos de estos virus confundiendo su clasificación antigénica e identificación. Así mismo, algunos de los flebovirus no producen placas visibles bajo agarosa, ni infectan u ocasionan la muerte de animales de laboratorios comunes, haciendo que la producción de reactantes y la comparación antigénica sea difícil. Por último, relativamente pocos laboratorios todavía son capaces de realizar el "clásico" examen serológico necesario para la caracterización de flebovirus (Liu *et al.*, 2003).

A raíz de las dificultades mencionadas anteriormente, Liu *et al.* (2003) presentan una relación más específica entre miembros del género *Phlebovirus* en pruebas realizadas con RT-PCR utilizando un primer "cóctel" mezcla de otros cuatro cócteles para amplificar una región del segmento M del genoma de 24 flebovirus. Los análisis del estudio arrojaron como resultado un árbol filogenético que exhibió tres linajes genotípicos consistentes con la información serológica en cuanto a la relación antigénica de los virus descritos.

Distribución geográfica del género Phlebovirus

Los flebovirus han sido reportados tanto en el Viejo como en el Nuevo Mundo, cada uno de ellos con una distribución geográfica única. Sin embargo, se han dado casos en los cuales de acuerdo a la distribución de cada uno, dos o más serotipos se solapan ocurriendo en la misma área (Ej. Sicilian y Karimabad) (Tesh *et al.*, 1975; Tesh *et al.*, 1977; Tesh *et al.*, 1982).

En el Viejo Mundo han sido descritos en Asia Central, Europa del Sur y África, específicamente en Portugal, España, Francia, Italia, Yugoslavia, Chipre, Turquía, Irán, India, Paquistán, Grecia, Egipto, Finlandia, Bangladesh, Sudan, Nigeria, Etiopía, Senegal, República de África Central, antigua Unión Soviética, entre otros (Tesh *et al.*, 1975; Tesh *et al.*, 1977; Gaidamovich *et al.*, 1984; Tesh, 1989; Eitrem *et*

al., 1991; Verani *et al.*, 1991; Fontenille *et al.*, 1994; Valassina *et al.*, 2003; Liu *et al.*, 2003; Sánchez-Seco & Navarro, 2005).

En el Nuevo Mundo han sido descritos en Panamá, Guatemala, Colombia, Brasil, Estados Unidos, Guyana Francesa, Trinidad y posiblemente Perú (Tesh *et al.*, 1975; Travassos da Rosa *et al.*, 1983; Tesh *et al.*, 1986; Tesh, 1988; Tesh *et al.*, 1989; Cruz, 2001; Liu *et al.*, 2003).

Patología, patogenia y diagnóstico clínico de Phlebovirus

De acuerdo a Sánchez-Seco y Navarro (2005) un arbovirus como el virus de Toscana o como el virus de West Nile (Flavivirus) pudieran presentar la siguiente ruta patogénica: “el virus luego de penetrar la piel, se deposita directamente en linfa o sangre, produciendo una diseminación precoz y una posterior multiplicación en células del endotelio vascular, células reticuloendoteliales de nódulos linfáticos, fibroblastos y células de Langerhans, para luego, una vez ocurrida la replicación, reintroducirse a través de la linfa en el torrente circulatorio y alcanzar los órganos objetivos”. Se inicia una fase de viremia que en el caso de flebovirus varía entre 2 y 3 días, presentándose un bajo título viral en humanos. El período puede ser asintomático, transcurrir como un cuadro seudogripal con fiebre y malestar general (20% de los infectados) o modificarse a un cuadro más agresivo debido a la afectación del sistema nervioso central (1 de cada 150-300 infectados) (Sánchez-Seco & Navarro, 2005).

Si el virus alcanza el sistema nervioso central lo hace a través del endotelio vascular, por transferencia pasiva, por replicación en las células endoteliales o por transporte axonal a través de las neuronas olfatorias (Sánchez-Seco & Navarro, 2005). Una vez dentro del organismo, los flebovirus presentan diferentes grados de patogenicidad, la mayoría de los serotipos ocasiona la conocida fiebre del flebótomo pero virus como el de Toscana puede producir un efecto sobre el sistema neurológico en humanos (Braito *et al.*, 1997; Braito *et al.*, 1998a; Braito *et al.*, 1998b).

En el aspecto clínico, un estudio realizado con voluntarios infectados con el virus de la fiebre del flebótomo del tipo siciliano (“Sicilian Sandfly

Fever Virus”) registró que el período de incubación medio se incrementaba mientras menores fueran las dosis inoculadas del suero infeccioso a los voluntarios aunque existe una variación considerable en la respuesta clínica a la infección (Bartelloni & Tesh, 1976). Los síntomas más comunes reportados en individuos infectados, tanto natural como artificialmente, han sido dolor de cabeza, mialgia, anorexia, dolor en la parte baja de la espalda, siendo los menos comunes: dolor retro-orbital, fotofobia, escalofríos, náusea, vómitos y vértigo, algunos sujetos continuaron con el dolor retro-orbital luego de haber cesado la fiebre (Fleming *et al.* 1947; Beisel *et al.*, 1972; Bellanti *et al.*, 1972; Bartelloni & Tesh, 1976; Eitrem *et al.*, 1991; Feigin & Cherry, 1992; Liu *et al.*, 2003). Dentro de los signos presentados se encuentran secreciones conjuntivales, congestión palatal, picazón macular, urticarias petequiales, herpes labial, crepitantes finas y tos (Fleming *et al.*, 1947). La cara puede observarse rojiza pero sin una verdadera erupción. La enfermedad es autolimitada y a pesar de que los síntomas desaparezcan, una sensación general de debilidad y depresión es común por una semana o más luego de la enfermedad (Fleming *et al.*, 1947).

El virus de Toscana (TOSV) representa un caso poco común, ya que la infección por TOSV se manifiesta ocasionalmente provocando cuadros neurológicos, principalmente meningitis aséptica y escasamente se dan casos de encefalitis o meningoencefalitis (Braito *et al.*, 1997; 1998a; 1998b; Liu *et al.*, 2003; Kuhn *et al.*, 2005; Sánchez-Seco & Navarro, 2005). Además de los síntomas clásicos de la fiebre de flebótomos, estos pacientes exhiben rigidez en la nuca, signo de Kernig positivo, la percepción sensorial nublada, nistagmus ocasional y tremor. En pacientes con el sistema nervioso comprometido se observa pleocitosis, y un elevado contenido de proteínas en el fluido cerebroespinal.

En el trabajo de Bartelloni y Tesh (1976), las manifestaciones clínicas plasmadas en los exámenes hematológicos demuestran que en casos de fiebre de flebótomos se presenta una marcada leucopenia con una cuenta media de leucocitos por debajo de 4000 por mm³ para el día cinco, esta disminución en los glóbulos blancos comienza durante el período de incubación. La leucopenia persiste más allá del período febril y se encuentra todavía presente para el octavo día. La cantidad de neutrófilos totales decrece y son significativamente diferentes de los niveles basales

para los individuos enfermos, estuvo acompañado de un aumento en los linfocitos originando linfocitosis relativa. La neutropenia también persistió en todos los sujetos hasta el día que se les dio de alta. Los linfocitos totales fueron significativamente deprimidos para el día 3 en todos los infectados pero retornaron a los niveles basales para el sexto día (Sabin, 1944 citado por Bartelloni & Tesh, 1976; Fleming *et al.*, 1947; Bartelloni & Tesh, 1976).

Respecto a la inmunidad causada por la infección viral por flebovirus mucho se ha discutido. Los altos niveles de anticuerpos neutralizantes desarrollados en la mayoría de los voluntarios en el estudio de Bartelloni & Tesh (1976), implica que una sola infección confiere inmunidad al tipo de virus homólogo. La falla de la mayoría de estos sueros para neutralizar cuatro otros agentes del grupo de virus de flebotomos sugiere que la inmunidad es tipo específico (Bartelloni & Tesh, 1976), aunque existe escasa evidencia de dos sueros que demostraron actividad neutralizante en contra de cuatro tipos heterólogos de fiebre de flebotomos (Naples, Arumowot, Karimabad y Salehabad) inoculados por el virus de Sicilia (Bartelloni & Tesh, 1976).

Asímismo, Sabin (1944 citado por Baterlloni & Tesh, 1976) también demostró la inexistencia de inmunidad cruzada. En su estudio, las personas infectadas con los aislados de Naples o Sicilia no se enfermaron cuando se les puso en contacto con el agente homólogo pero fueron susceptibles a la infección con el tipo heterólogo (Bartelloni & Tesh, 1976). Por otro lado, Cullinan y Whitaker (1943, citado por Fleming *et al.*, 1947) reportan segundos ataques desde 2 a 12 semanas luego del primero en un 15% de los casos dentro de un área de alta infectividad. Livshitz (1937, citado por Fleming *et al.*, 1947) en un estudio de casos naturales y experimentales, concluyó que una sola infección otorga protección de uno a tres meses y que aproximadamente 20% de los pacientes pueden ser reinfectados con la misma epidemia.

De acuerdo a Tesh & Duboise, (1987) se ha evidenciado respuesta inmune cruzada en roedores y neutralización de los agentes, aunque esta respuesta sea monotípica, sugiriendo que es posible que anticuerpos heterólogos de flebovirus pueden tener un efecto protector en vertebrados. De la misma forma, Braito *et al.* (1998b) sugieren que la elevada tasa de infección de viajeros y la caída en

la incidencia de la infección paralela al incremento en la edad de la población, residente en zonas de circulación viral, sugieren una inmunidad duradera. Al respecto, Cruz (2001) comenta que la inmunidad homóloga es probablemente de por vida. Sin embargo, el título de anticuerpos neutralizantes disminuye significativamente después de 20 años.

Al paciente, se le hace el diagnóstico de la fiebre de flebotomos con base a evidencia clínica y epidemiológica. Un brote repentino, durante los meses de verano de una fiebre de baja cuantía acompañada de fuertes dolores de cabeza entre visitantes y otras personas que recién han arribado a un área endémica donde las moscas de la arena son abundantes, sugiere la enfermedad, así como se toman en consideración datos de picaduras y otras zonas geográficas visitadas recientemente por el afectado (Feigin & Cherry, 1992; Sánchez-Seco & Navarro, 2005).

Los signos y síntomas de la enfermedad así como su duración también son tomados en cuenta para hacer el diagnóstico. La forma más acertiva para realizarlo es mediante métodos serológicos que lamentablemente están disponible sólo en unos pocos laboratorios de estudios arbovirales. Es por ello que el diagnóstico sólo puede ser confirmado bajo compatibilidad clínica y epidemiológica, la detección de secuencias específicas (poco probable para flebovirus que no son altamente conocidos) y finalmente la seroconversión o el seroincremento de anticuerpos neutralizantes en suero (Sánchez-Seco & Navarro, 2005).

El único tratamiento hasta ahora reportado son analgésicos para los fuertes dolores de cabeza que presentan algunos de los individuos infectados (Bartelloni & Tesh, 1976; Feigin & Cherry, 1992)

Diagnóstico serológico de Phlebovirus

La termolabilidad de los flebovirus es un factor importante a la hora de realizar el diagnóstico. De acuerdo a Calisher *et al.* (1977) la temperatura a la cual se guardan las preparaciones afecta directamente la infectividad de los mismos mientras mayor tiempo sea el tiempo expuesto a temperaturas elevadas (por encima de 0°C) la infectividad disminuye. De igual forma, se observó que las condiciones del medio también juegan un papel importante en su viabilidad ya que no han sido detectados virus a pH 2.0 y 3.0

mientras que a pH de 4.0 - 10.0 esencialmente todos los virus se mantuvieron infecciosos luego de 3 horas de incubación a 20°C (Calisher *et al.*, 1977).

Cuando ocurre una infección, suele ser diagnosticada por anticuerpos específicos (Ej. anti-TOSV IgM e IgG), Ensayo de Inmunofluorescencia Directa (IFAT), Fijación de complemento, Ensayo de Inhibición-Hemaglutinación (HI), Prueba de Neutralización por Reducción de Placa (PRNT), e Inmunoblot (Schwarz *et al.*, 1996). De las 5 técnicas serológicas comúnmente usadas (CF, HI, IFAT, PRNT y ELISA) durante la caracterización de 5 nuevos flebovirus los investigadores reafirmaron que PRNT es la más específica (Tesh *et al.*, 1989).

Por otro lado, los resultados de las pruebas de IFAT, fueron algunos altamente específicos, pero otros mostraron amplia reactividad cruzada (Tesh *et al.*, 1982). Los resultados del estudio indican que el IFAT es menos específico que las pruebas CF o PRNT pero es similar a la prueba HI al revelar las amplias relaciones antigénicas entre los flebovirus. Esta técnica (IFAT) puede ser utilizada como un procedimiento de exploración para detectar anticuerpos del grupo de fiebre de flebotomos en áreas donde nuevos o desconocidos serotipos están presentes (Tesh *et al.*, 1982). Aunque, debido a la alta reactividad cruzada, las pruebas de HI han sido el método de elección para identificar nuevos miembros del grupo de fiebre de flebotomos. Sin embargo, en la utilización de la técnica se presentan dificultades para la preparación de hemaglutinaciones satisfactorias con algunos flebovirus (Tesh *et al.*, 1982).

En el estudio realizado por Tesh *et al.* (1989) de relación antigénica entre los miembros del género *Phlebovirus* se verificaron las limitaciones de las técnicas de diagnóstico antigénico. Siendo la prueba de reducción de neutralización de placa (PRNT) el método serológico más específico (para 1989) y que actualmente es la técnica que se usa en el presente para definir serotipos de virus dentro del género *Phlebovirus* (Tesh *et al.*, 1989; Liu *et al.*, 2003)

En infecciones con TOSV agudas donde han sido producidos anticuerpos IgM, IgA e IgG específicos en contra de la proteína N, anticuerpos específicos TOSV mostraron reactividad cruzada con la proteína N de SFSV (Sandfly Fever Sicilian Virus) y una menor cantidad con SFNV (Sandfly

Fever Naples Virus), como en otras infecciones con Bunyaviridae. Sólo los anticuerpos a la proteína N pero no las glicoproteínas G1 y G2 son detectados (Schwarz *et al.*, 1996).

Otros virus, como Naples, Tehran y Toscana, son indistinguibles por las pruebas de CF pero son distintos por el método de neutralización (Tesh *et al.*, 1982). Todavía, otros como Itaituba, Nique, Candiru y Oriximina están estrechamente relacionados tanto por CF como por PRNT (Tesh *et al.*, 1982). Esta afinidad del complejo antigénico observada entre los flebovirus puede estar relacionada a su genoma que hace posible que su rearreglo ocurra entre flebovirus relacionados en la naturaleza, complicando su clasificación antigénica (Tesh *et al.*, 1982).

Idealmente, los métodos serológicos se consideran complementarios al diagnóstico directo por cultivos y/o biología molecular. El primero realizado en placas a partir de LCR o sueros de pacientes infectados y el segundo de un aislamiento viral confirmado mediante amplificación genómica por técnicas de transcripción reversa de la reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) (Valassina *et al.*, 1996; 2002; Sánchez-Seco & Navarro, 2005).

Ciclo de transmisión de Phlebovirus

Desde el comienzo de los estudios de flebovirus, el aislamiento de éstos en flebotomíns machos ha sido reportado en numerosas ocasiones para diferentes aislados del virus, entre éstos se cuentan tanto especies del Nuevo Mundo como del Viejo Mundo (Verani *et al.*, 1988; Tesh *et al.*, 1989).

Debido a la biología del vector, las hembras son las únicas hematófagas, y si se asume el ciclo biológico convencional de los arbovirus, donde se ve envuelto un reservorio, entonces el aislamiento en machos sugiere una transmisión de parte de las hembras, bien sea, transovárica o inclusive sexual (Tesh *et al.*, 1977; Tesh, 1988; Tesh, 1989). Estos datos sugieren entonces que la ecología de los flebovirus puede ser bastante diferente del ciclo convencional insecto-vertebrado presumido para la mayoría de los virus provenientes de artrópodos (Tesh *et al.*, 1977). Estas observaciones llevaron al estudio de la transmisión transovárica, siendo demostrada por Petrischeva & Alymov (1938, citado por Tesh & Chaniotis, 1975) para el vector (*Phlebotomus papatasi*) naturalmente infectado, dándose la transmisión vertical

del virus de parte de las hembras de F1 criadas en laboratorio a su descendencia F2. Estos mismos autores aportaron aún mayor evidencia demostrando que el virus sobrevivía en larvas transovarialmente infectadas de cuarto instar en diapausa.

Con base a lo anterior, ciertas investigaciones se llevaron a cabo para demostrar la viabilidad del virus transmitido transovarialmente. Tesh & Modi (1987) demostraron que las hembras transovarialmente infectadas todavía eran capaces de transmitir el virus por picada y que el virus no perdía su patogenicidad en ratones luego de varios pases transovariales a través de siete generaciones consecutivas del flebótomo *Phlebotomus perniciosus*. También ha sido detectado flebovirus (TOSV) en todos los estadios de desarrollo donde fue probado (Tesh *et al.*, 1992), adicionalmente, se comprobó que la temperatura ambiente tiene poco efecto en la transmisión transtadial o la sobrevivencia de TOSV en *P. perniciosus*. Por tanto, la transmisión transovárica se constituye como un mecanismo eficiente de los flebovirus para sobrevivir en el invierno durante períodos de inactividad de los flebótomos, así como es asegurada su sobrevivencia en la ausencia o densidades poblacionales mínimas de los hospedadores vertebrados susceptibles (Tesh *et al.*, 1977; Tesh & Modi, 1987; Ciufolini *et al.*, 1989).

Ahora bien, la presencia de reservorios en el ciclo de flebovirus fue puesto en duda ya que los virus transmitidos por flebótomos tienen una aparente incapacidad para producir una viremia significativa en humanos o animales infectados (Tesh & Chaniotis, 1975). Sin embargo, en la ausencia de un hospedador amplificador del virus, se sugiere que el virus desaparecería debido a que no puede ser mantenido sólo transovarialmente (Tesh & Chaniotis, 1975; Tesh & Modi, 1987; Tesh, 1988; Tesh, 1989; Tesh *et al.*, 1992). Los modelos matemáticos así lo indican estableciendo una disminución en las tasas de infección de progenie al transcurrir las generaciones, esto implica que los vertebrados deben estar involucrados en este ciclo (Tesh & Modi, 1987).

Aún así, en ciertos estudios se reportan una refracción de los flebótomos de los géneros implicados (*Phlebotomus* y *Lutzomyia*) en los intentos de infección oral con cierto número de flebovirus. De acuerdo a éstos, grandes títulos virales deben ser ingeridos para infectar a los flebótomos, por tanto sólo vertebrados con altos niveles de viremia pueden ser

capaces de infectar a un flebotomino en la naturaleza (Tesh & Modi, 1987; Ciufolini *et al.*, 1989). A pesar de esto, existe evidencia de que *P. perniciosus* puede ser infectado oralmente con el virus de Toscana (TOSV) y *Lutzomyia gomezi* con el virus de Arboledas, lo que sugiere que una amplificación en un ciclo vertebrado-insecto debe ocurrir ocasionalmente en la naturaleza para que el virus pueda sobrevivir (Tesh *et al.*, 1986; Tesh & Modi, 1987; Theodor, 1936 citado por Tesh & Chaniotis, 1975). Un factor importante para probar la transmisión es la estrecha relación virus-vector, cuando el vector no es el natural del aislado ocurre baja tasa de infección debido a su especificidad (Labuda, 1991; Tesh, 1988).

La cantidad de sangre ingerida por *P. papatasi* es aprox. 0.0003-0.0005 mL de sangre por ingesta, lo cual en teoría significa que un huésped virémico requiere un nivel de virus en sangre al menos de 104 unidades infecciosas por mililitro para infectar un flebótomo que se alimenta ingiriendo sangre (Tesh & Chaniotis, 1975; Tesh, 1988). Estos niveles han sido observados durante la fase temprana de la infección en roedores (Tesh *et al.*, 1986).

Se comprobó también transmisión horizontal del virus, al poner en contacto machos infectados con hembras vírgenes al ser detectado en un 4.5 % de las hembras, indicando transmisión horizontal (probablemente venérea) de los machos transovarialmente infectados (Tesh & Modi, 1987; Tesh *et al.*, 1992). Igualmente, la transmisión sexual es un fenómeno que ya ha sido descrito para otros arbovirus transmitidos por mosquitos y garrapatas (Tesh *et al.*, 1992). Se considera entonces que en vista de su limitado rango de vuelo y su relativamente corta vida de adultos, la transmisión vertical puede ser esencial para la sobrevivencia de los virus (la tasa parece ser menor a 5%), pero aún así es necesaria la presencia de un hospedador vertebrado que amplifique el virus pues sólo la transmisión transovárica y la posible transmisión sexual no son suficientes para mantener el virus en circulación (Tesh *et al.*, 1992).

ESPECIES VECTORAS

El vector es sumamente importante por esta relación de especificidad entre el virus y los artrópodos ya que la aparición del virus se encuentra restringida a la presencia del vector y por tanto a sus características de vida las cuales afectan la epidemiología del virus (Tesh, 1988).

De los 39 serotipos reconocidos para 1988, 25 habían sido aislados en el Nuevo Mundo, siendo éste un posible reflejo de la diversidad de flebotominos de América ya que aproximadamente 360 especies diferentes de *Lutzomyia* spp. han sido descritas para América, mientras que unas 119 de *Phlebotomus* spp. habrán sido reportadas para el Viejo Mundo (Liu *et al.*, 2003).

Es importante resaltar que de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (WHO, 1967) para el reconocimiento de un artrópodo como vector de un virus se debe cumplir con: 1.- Aislamiento de virus de especies colectadas en campo, 2.- Demostración de habilidades del artrópodo para infectarse por medio de alimentación sobre un hospedador vertebrado virémico o una suspensión artificial de virus, 3.- Demostración de habilidades del insecto de transmitir biológicamente por picada, 4.- Acumulación de evidencias de campo confirmando la asociación del artrópodo con el vertebrado en el cual se sospecha que la infección está ocurriendo. Estas condiciones no se han cumplido en su mayoría debido a restricciones de manejo y mantenimiento de los vectores (Tesh, 1988), por lo cual se ha asumido una relación al cumplirse solo dos o tres de las condiciones.

Los vectores repetidamente incriminados son los flebótomos, invertebrados con más de 800 especies conocidas pertenecientes al Phylum Arthropoda, Clase Insecta, Orden Díptera, Familia Psychodidae, Géneros *Phlebotomus* y *Lutzomyia*. Estos insectos terrestres tienen un ciclo de vida holometábolo que comienza como huevos, seguido de cuatro estadios larvales terrestres para dar origen a una pupa y por último, la emergencia del adulto. Este ciclo completo toma entre 5-10 semanas dependiendo en gran medida de la especie y la temperatura ambiental (Tesh, 1988; Tesh, 1989; Feliciangeli, 1990). Las larvas se desarrollan alimentándose de materia orgánica en descomposición como hojas muertas y fragmentos de insectos. Se ubican en microhábitats húmedos, sombreados y cálidos como estiércol, madrigueras de animales, cuevas y grietas en rocas (Tesh, 1989). Los flebotominos suelen ser de actividad nocturna o crepuscular y sólo las hembras ingieren sangre, mostrando variación considerable en la preferencia de sus hospedadores. Algunos se alimentan, principalmente, de animales de sangre fría mientras otros se alimentan de mamíferos y/o aves (Tesh, 1988; Tesh, 1989). Ambos sexos de *Lutzomyia* toman azúcares en su dieta alimenticia para la

supervivencia, vuelo y reproducción, aún así además de los azúcares, las hembras necesitan de sangre para iniciar el desarrollo ovárico (Feliciangeli, 1990).

Las moscas flebotominas habitan diversos biotopos que van desde áreas desérticas del Este Medio hasta los bosques lluviosos tropicales de Sur América. Para sobrevivir en zonas templadas o durante períodos de clima adverso como sequías prolongadas en el trópico húmedo o clima frío, algunas especies diapausan como larva de cuarto instar que emergen como adultos una vez que las condiciones óptimas han sido reestablecidas (Tesh, 1989).

En varias áreas del Sur de Europa y Oriente Medio, la temporada de la fiebre del flebótomo coincide con los períodos de actividad de los flebótomos (Braito *et al.*, 1997; 1998b; Sánchez-Seco & Navarro, 2005). En las áreas tropicales, la densidad de población de la mayoría de las especies de flebotominos se incrementa durante o poco después de la temporada de lluvias. De la misma forma, hay una disminución marcada en la abundancia de adultos flebotominos durante períodos de sequía prolongados, pero esto no es una regla (Tesh, 1988; Tesh, 1989).

Existe una marcada diferencia entre las especies del Viejo Mundo y las del Nuevo Mundo respecto a sus hábitos, los cuales afectan la incidencia de la fiebre de flebótomos. Algunos de los virus comúnmente asociados a humanos en el Viejo Mundo son transmitidos por *Phlebotomus papatasi*, *P. perniciosus*, *P. major* y *P. perfiliewi*. Estas especies de flebótomos son peridomésticas en sus hábitos de crianza, fácilmente entran a las casa para alimentarse y son altamente antropofílicas. En el Nuevo Mundo las especies *Lutzomyia trapidoi*, *L. ylephiletor*, *L. flaviscutellata*, *L. umbratilis*, *L. panamensis* y *L. sanguinaria* han sido reportadas como vectores de flebovirus. En contraste, la prevalencia de la infección humana en la mayor parte del llamado Nuevo Mundo es baja, probablemente debido al hecho de que la mayoría de las especies neotropicales son selváticas (Tesh & Chaniotis, 1975; Tesh, 1988; Tesh, 1989; Tesh *et al.*, 1989; Liu *et al.*, 2003).

Algunas especies de flebótomos también presentan autogenia, la cual representa una ventaja de supervivencia ya que asegura el mantenimiento de la especie si se da el caso de que el hospedador vertebrado no está disponible (Tesh, 1988; Tesh, 1989).

RESERVORIOS

Actualmente, es aceptado que debe existir la figura del vertebrado reservorio del virus dentro del ciclo de los flebovirus. Sin embargo, no se encuentran afirmaciones respecto a la identidad del reservorio (Tesh, 1988), sólo se hallan diferentes especies de vertebrados casi en su totalidad roedores, donde se han conseguido anticuerpos contra flebovirus (Javadian *et al.*, 1977). La evidencia de circulación de anticuerpos en roedores capturados en la naturaleza sugiere que éstos albergan el virus. En una revisión sero-epidemiológica realizada en Paquistán se encontraron anticuerpos contra flebovirus (Sicilian, Naples, Karimabad y Salehabad) en nueve especies diferentes de roedores, vacas, búfalos, ovejas y cabras (Darwish *et al.*, 1983). Tanto en Brasil como en Trinidad, el virus Pacui fue obtenido de pequeños roedores, así como de *L. flaviscutellata*, capturada en los bosques de Brasil (Aitken *et al.*, 1975). Fueron recuperadas siete cepas del virus Urucuri, todas ellas provenientes de ratas espinosas del género *Proechimys*, obteniendo, una mayor prevalencia en roedores. Estos resultados serológicos ya son un indicio del papel que juegan los roedores en la ecología del agente infeccioso (Travassos da Rosa *et al.*, 1983).

De los animales examinados durante un estudio epidemiológico en Irán, los gerbos (*Rhombomys optimus*) y las ovejas fueron los únicos en los que se encontró evidencia de infección por flebovirus (Saidi *et al.*, 1977).

Por otro lado, se ha comprobado que *Didelphis opossum* luego de ser inoculado presenta una viremia. El virus es detectado los primeros cuatro días post inoculación, con el mayor título presentado de las viremias siendo 105 PFU/mL. (Tesh *et al.*, 1986). Este hecho implica que los títulos requeridos para que los flebótomos adquieran el virus dada la cantidad de su ingesta sanguínea, son posibles de obtener, al menos experimentalmente. Existe la posible participación de otro animal, el murciélago de la especie *Pipistrellus kuhli* ya que se realizó el aislamiento de TOSV del cerebro de un ejemplar (Verani *et al.*, 1988; Verani *et al.*, 1991), aunque no hay evidencia adicional que incrimine esta especie en la ecología del virus.

Eco-Epidemiología de Phlebovirus

La fiebre de flebótomos está ampliamente distribuida, ocurriendo particularmente en aquellas

partes de Asia, Europa y África entre 20° y 45° de latitud (Sabin, 1955; Jennings & Boorman, 1980). La epidemiología del virus, tanto para el Viejo Mundo como para el Nuevo Mundo, está íntimamente asociada con el vector (Tesh, 1989).

Respecto a las áreas de estudio de flebotominos en el Nuevo Mundo, las localidades son rurales, principalmente boscosas y con una elevación hasta 1000 metros (Tesh *et al.*, 1986). Uno de los aislamientos se realizó en áreas cubiertas de plantas de café y altos árboles dispersos los cuales le dan su sombra. Basada en la clasificación de Holdridge esta región es un bosque húmedo subtropical, aunque poco del bosque original permanece debido al uso en agricultura (Tesh *et al.*, 1986), mientras que en el Viejo Mundo, algunas de las villas de estudio están situadas en un amplio plató a una elevación aproximada de 1500 mts. El área tiene un clima desértico continental, muy caliente en verano y bastante frío en invierno, con temperaturas máximas de 45 °C en verano (Tesh *et al.*, 1977).

Existen varios aspectos importantes en la biología de flebótomos que afecta directamente la epidemiología de las enfermedades virales que ellos transmiten, el primero de ellos es la densidad de población (Tesh, 1989). La actividad de los grupos de virus de la fiebre del flebótomo en cualquier región parece estar directamente relacionada con la abundancia de los vectores de la fiebre del flebótomo (Tesh, 1989; Braito *et al.*, 1998b; Sánchez-Seco & Navarro, 2005).

En áreas tropicales húmedas, la densidad de población de la mayoría de las especies de moscas de la arena se incrementa durante o poco después de la temporada de lluvias. De la misma manera, hay usualmente un decrecimiento marcado en la abundancia de los adultos durante periodos de sequía prolongados. En las regiones templadas las formas inmaduras entran en diapausa antes del invierno y la actividad de los adultos prácticamente cesa. Así, en muchas áreas del sur de Europa y el Oriente Medio la temporada de la fiebre de flebótomos ocurre desde mayo hasta septiembre ya que éste es el período de actividad de flebótomos adultos (Tesh, 1989; Feigin & Cherry, 1992).

En un estudio realizado en 360 sujetos (351 hombres y 9 mujeres entre 25-62 años)

ocupacionalmente expuestos (trabajadores en bosques) a una infección por arbovirus les fueron tomadas muestras de suero, colectadas en julio y agosto del año 2000 (Valassina *et al.*, 2003). Estos sujetos de alto riesgo provenientes de tres áreas geográficas de la zona sur de Toscana: Florencia, Siena y Arezzo presentaron en todos los casos un 77.2 % general de sueros positivos para detección de IgG contra TOSV mientras que en sujetos escogidos aleatoriamente el porcentaje de seropositividad fue de 22.7% (Valassina *et al.*, 2003).

Estudios serológicos entre personas que viven en áreas endémicas de la enfermedad indican que la mayoría de los residentes son infectados temprano en la vida. En estas comunidades, casos esporádicos de fiebre de flebotomos ocurren entre los niños porque la población adulta ya es inmune. Sin embargo, dada la naturaleza benigna de la enfermedad, su ocurrencia esporádica y su similitud a otras enfermedades virales hace que la mayoría de los casos no sean reconocidos.

En contraste, los resultados de investigaciones seroepidemiológicas llevadas a cabo en 1991 en diferentes regiones de Italia sugieren que la circulación del virus de flebotomos de Sicilia y el virus de flebotomos de Nápoles ha sido recientemente interrumpida en el país, probablemente como consecuencia de la reducción del vector (*P. papatasi*) por rociamiento de insecticida (Verani *et al.*, 1991).

Una segunda consideración biológica importante acerca del vector es su preferencia de hospedador (Tesh, 1989). Como otros insectos hematófagos, los flebotominos muestran una variación considerable en la preferencia de hospedador. Es así como se sugiere que *P. papatasi* es un hematófago oportunista y no es altamente antropofílico (Javadian *et al.*, 1977). Una tercera consideración biológica es el rango de vuelo. Los flebotomos son voladores débiles y usualmente se mueven en saltos cortos, raramente viajan más allá de unos metros desde sus sitios de descanso. Esto obviamente limita su rango de vuelo y cuenta en parte para su distribución focal (Tesh, 1989).

Otro factor importante en determinar la competencia del vector de una determinada especie es su escogencia de sitios de descanso, debido a que estos insectos tienen limitada la distancia de vuelo.

Los más importantes vectores de la enfermedad humana son aquellas especies que son antropofílicas o peridomésticas en sus hábitos de descanso (Tesh, 1989).

Aproximadamente 67% de los grupos de virus de flebotomos han sido aislados en las Américas, sin embargo, la infección humana con esos agentes es poco común en esta parte del mundo. La razón probable es que la mayoría de las especies que ingieren sangre humana en el neotrópico son selváticas en sus hábitos de descanso y raramente están en habitaciones humanas (Tesh, 1989).

Para lugares como Irán los flebotomos han sido colectados durante las primeras horas de la mañana en paredes y en grietas oscuras entre edificaciones (Javadian *et al.*, 1977). Asimismo, vectores tales como *P. papatasi* han sido colectados en comunidades rurales que se caracterizan por poseer edificaciones de paredes de adobe, utilizadas para residencia, áreas de almacenamiento y refugios de animales, con amplios patios traseros, con la presencia de animales tales como ovejas, cabras, vacas, mulas, gallinas, palomas y ratas (Javadian *et al.*, 1977).

Entre los virus aislados en el Nuevo Mundo cuyas colectas se han realizado todos los meses del año, los troncos de árboles y el cebo humano han sido utilizados para la captura de flebotomos, tanto machos como hembras en áreas boscosas y en aldeas ubicadas en habitats riparinos a una altura de 400 m snm (Tesh *et al.*, 1989). Los meses en los cuales fueron colectados los especímenes que arrojaron nuevas cepas virales constituye una de las principales diferencias que presentan los flebovirus provenientes del género *Phlebotomus* y el género *Lutzomyia* ya que los períodos de circulación varían de estar restringido a una época del año a poder circular durante todo el año respectivamente (Tesh, 1989; Tesh *et al.*, 1989). Una característica que llama poderosamente la atención es el aislamiento de cepas virales a partir de flebotomos colectados en áreas endémicas de leishmaniasis, principalmente cutánea. Este hecho ha ocurrido tanto en el Nuevo Mundo como en el Viejo Mundo (Javadian *et al.*, 1977; Tesh *et al.*, 1989).

Profilaxis y control de la fiebre del flebotomo

El control general utilizado para arbovirosis consiste en imposibilitar la cría del vector

modificando (ej: uso de larvicidas) o erradicando los sitios de crías del mismo, así como la eliminación del adulto (OPS, 2001). Sin embargo, los sitios de crías de flebotomos son poco conocidos (Feliciangeli, 2004), por tanto en general el control es aplicado solo a la fase adulta. En aquellas especies que son antropofílicas, endofílicas y endofágicas, se emplean insecticidas intradomiciliarios (WHO, 2006). En estudios de leishmaniasis han sido aplicados DDT, Lindano, Malation, Dieldrin, presentando el DDT un efecto comprobable sobre la erradicación temporal de las zonas donde se aplica (Sabin, 1955; Scorza & Márquez, 1989; Scorza & Rojas, 1989; Feigin & Cherry, 1992; Alexander & Maroli, 2003; Kishore *et al.*, 2006). La prevención se basa en la utilización de medidas que minimicen el riesgo de exposición a posibles vectores en zonas de riesgo, entre ellas, las más adecuadas son el uso de repelentes de mosquitos y ropas adecuadas que cubran la mayor superficie corporal posible, evitar salidas al exterior en las horas de la tarde, utilizar mosquiteros para dormir y telas metálicas en puertas y ventanas (Feigin & Cherry, 1992; Alexander & Maroli, 2003; MSDS, 2004; Sánchez-Seco & Navarro, 2005).

CONCLUSIONES

Los virus pertenecientes al género *Phlebovirus* fueron estudiados desde mediados del siglo XX, pero la aparición de nuevos virus del grupo cuyo efecto sobre el ser humano puede llegar a originar patologías graves hace que sea necesario el constante monitoreo de los mismos. Especialmente por el cambio de uso de tierra, deforestación, urbanismo y desarrollo agrícola lo que aumenta los riesgos de emergencia y re-emergencia de arbovirus transmitidos por vectores. En el caso particular de los virus del género *Phlebovirus* (grupo Sandfly fever) los estudios realizados indican patrones de distribución geográfica, temporal y espacial íntimamente asociados con el vector, los flebotominos, lo cual concuerda con la epidemiología de la leishmaniasis. La ecología de las especies vectoras incriminadas en la transmisión de flebovirus en el Nuevo Mundo (género *Lutzomyia*) y del Viejo Mundo (género *Phlebotomus*) han sido claves para explicar las diferencias en la epidemiología de los virus en ambas áreas. Se observa mayor incidencia de flebovirus en humanos en el Viejo Mundo en comparación con el Neotrópico, ésto se ha atribuido a las diferencias

entre los hábitos de descanso de los vectores, y a las diferencias en la endofilia y antropofilia de las especies incriminadas. La sintomatología inespecífica y cuadros febriles cortos, y similares a otros arbovirus, tales como el virus del Dengue han limitado los estudios de los virus transmitidos por flebotomos en países latinoamericanos, a diferencias de países del Viejo Mundo, en donde los síndromes son más severos. Ésto requiere especial atención dado al desconocimiento de la circulación de este tipo de arbovirus, y a sus características epidemiológicas que van desde lo benigno hasta lo severo, similar al virus Dengue donde a causa de una circulación endémica, corta duración de la viremia e infección primaria por un serotipo es comúnmente no considerada por el paciente como un cuadro clínico de atención médica primaria, lo cual trae como consecuencia la circulación de varios serotipos y genotipos del virus que han agravado el cuadro clínico de virus catalogados en un inicio como benignos o poco patogénicos. Por tanto, los aspectos ya resaltados resultan claves en países donde nunca han sido reportados, por la carencia de estudios bases eco-epidemiológicos.

AGRADECIMIENTOS

Subvencion Fonacit S1-2001000923. A Lilian Spencer, Solage Issa, Arelis Lares de Acevedo y Jeannette Vargas por sus valiosos comentarios.

Eco-epidemiology of *Phlebovirus* (Bunyaviridae, *Phlebovirus*) transmitted by *Phlebotomus* (Phychodidae, Phlebotominae)

SUMMARY

Currently, the emergence and re-emergence of new arboviruses are of great importance in public health, the *Phlebovirus* genus (Bunyaviridae) is an important part of this group of viruses constituted at present of 68 serotypes. The infection caused by *Phlebovirus* creates clinically common symptoms of fever, headache, and rarely presents meningitis or meningoencephalitis, known for its symptoms as "*Phlebotomus* fever." These viruses are transmitted mainly by Diptera, Psychodidae belonging to *Phlebotomus* and *Lutzomyia* genera. The population dynamics of *Phlebovirus* indicates that its presence is closely associated with the sites where the vector is distributed in parts of Asia, Africa and Europe between 20° and 45° latitude, as well as in the

Americas associated mainly in the woodlands. The females of this genus are hematophages and capable of transmitting the virus in a transovarian way. The cycle is not limited to the transmission-reservoir host-vector, and coupled with this, the fourth-instar larvae in diapause retain their infectivity. The diagnosis may be made by a variety of molecular and serological techniques for some viruses of this group, but since they are not performed often, many cases are often overlooked.

Key Words: arbovirus, *Phlebovirus*, *Phlebotomus*, *Lutzomyia*, Bunyaviridae, sandfly fever.

REFERENCIAS

- Aitken T., Woodall J., De Andrado A., Bensabath G. & Shope R. (1975). Pacui virus, Phlebotomine flies and small mammals in Brazil; an epidemiological study. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **24**: 358-367.
- Alexander B. & Maroli M. (2003) Control of phlebotomine sandflies. *Med. Vet. Entomol.* **17**: 1-18.
- Bartelloni P. & Tesh R. (1976). Clinical and serologic responses of volunteers infected with *Phlebotomus* fever virus (Sicilian type). *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **25**: 456-462.
- Beisel W., Herman Y., Sauberlich H., Heman R., Bartelloni P. & Canham J. (1972). Experimentally induced sandfly fever and vitamin metabolism in man. *Am J Clin Nutr.* **25**: 1165-1173.
- Bellanti J., Krasner R., Bartelloni P., Yang M. & Beisel W. (1972). Sandfly Fever: Sequential Changes in Neurophil Biochemical and Bactericidal Functions. *J Immunol.* **108**: 142-151.
- Braitto A., Corbisiero R., Corradini S., Marchi B., Sancasciani N., Fiorentini C. & Ciufolini M. (1997). Evidence of Toscana virus infections without central nervous system involvement: A serological study. *Eur J Epidemiol.* **13**: 761-764.
- Braitto A., Corbisiero R., Corradini S., Fiorentini C. & Ciufolini M. (1998a). Toscana virus infections of the central nervous system in children: A report of 14 cases. *J. Pediatr.* **132**: 144-148.
- Braitto A., Ciufolini M., Pippi L., Corbisiero R., Fiorentini C., Gistri A. & Toscano L. (1998b). *Phlebotomus*-transmitted Toscana Virus Infections of the Central Nervous System: A Seven-Year Experience in Tuscany. *Scand. J. Infect. Dis.* **30**: 505-508.
- Calisher C., McLean R., Smith G., Szmyd D., Muth D. & Laznick J. (1977). Rio Grande – A New *Phlebotomus* Fever Group Virus from South Texas. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **26**: 997-1002.
- Ciufolini M., Maroli M., Guandalini E., Marchi A. & Verani P. (1989). Experimental Studies on the maintenance of Toscana and Arbia viruses (Bunyaviridae: *Phlebovirus*). *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **40**: 669-675.
- Cruz C. (2001). Estandarización de la prueba de Ensayo Inmunoenzimático para la detección de anticuerpos IgG en sueros de humanos para el virus *Phlebotomus* fever. Tesis. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima-Perú.
- Darwish M., Hoogstraal H., Roberts T., Ghazi R. & Amer T. (1983). A sero-epidemiological survey for Bunyaviridae and certain other arboviruses in Pakistan. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **77**: 446-450.
- Eitrem R., Niklasson B & Weiland O. (1991) Sandfly Fever Among Swedish Tourists. *Scand. J. Infect. Dis.* **23**: 451-457.
- Feigin R. & Cherry J. (1992). Section 17 Viral Infections en: *Textbook of pediatric infectious diseases*. Volumen II. Tercera ed. W. B. Saunders Company. Mexico. pp 1464-1465.
- Feliciangeli M. D. (1990). Actualización sobre aspectos de biología y ecología de *Lutzomyia* spp. en las Americas. Memorias del I Simposio Latinoamericano sobre Biología y Control de Enfermedades Tropicales. *Bol. Dir. Malariol. y San. Amb. Suppl.* **1**: 36-52.
- Feliciangeli M. D. (2004). Natural breeding sites of phlebotomine sandflies. *Med. & Vet. Ent.* **18**: 71-80.
- Fleming J., Bignall J. & Blades A. (1947). Sand-fly fever. Review of 664 cases. *Lancet.* **1**: 443-445.

- Fontenille D., Traore-Lamizana M., Trouillet J., Leclerc A., Mondo M., Ba Y., Digoutte J. & Zeller H. (1994). First Isolations of arboviruses from phlebotomine sand flies in West Africa. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **50**: 570-574.
- Gaidamovich S., Kurakhmedova S. & Melnikova E. (1974). Aetiology of *Phlebotomus* fever in Ashkhabad studied in retrospect. *Acta virol.* **18**: 508-511.
- Gaidamovich S., Baten M., Klisenko G. & Melnikova Y. (1984). Serological studies on sandfly fevers in the Republic of Banladesh. *Acta Virol.* **28**: 325-328.
- ICTVdB Management. 2006. 00.011.0.04. *Phlebovirus*. En: ICTVdB - The Universal Virus Database, version 4. Büchen-Osmond, C. (Ed), Columbia University, New York, USA. ICTVdB - The Universal Virus Database, version 4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ICTVdb/ICTVdB/index.htm>. Consultado el 30 de Mayo de 2007.
- Javadian E., Tesh R., Saidi S. & Nadim A. (1977). Studies on the epidemiology of sandfly fever in Iran. III. Host-feeding Patterns of *Phlebotomus papatasi* in an endemic area of the disease. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **26**: 294-298.
- Jennings M. & Boorman J. (1980). The susceptibility of *Lutzomyia longipalpis* (Lutz and Neiva), Diptera, Pshychodidae, to artificial infection with three viruses of the Phlebotomus fever group. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* **74**: 455-461.
- Kishore K., Kumar V., Kesari S., Dinesh D., Kumar A., Das P. & Bhattacharya S. (2006). Vector control in leishmaniasis. *Indian. J. Med. Res.* **123**: 467-472.
- Kuhn J., Bewermeyer H., Hartmann-Klosterkoetter U., Emmerich P., Schilling S. & Valassina M. (2005). Toscana virus causing severe meningoencephalitis in an elderly traveller. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* **76**: 1605-1606.
- Labuda M. (1991). Arthropod vectors in the evolution of Bunyaviruses. *Acta Virol.* **35**: 98-105.
- Liu D. Y., Tesh R., Travassos da Rosa A., Peters C., Yang Z., Guzman H. & Xiao S. (2003). Phylogenetic relationships among members of the genus Phebovirus (Bunyaviridae) based on partial M segment sequence analyses. *J. Gen. Virol.* **84**: 465-473.
- MSDS (2004). Manual para Vigilancia Epidemiológica y Control de la Fiebre Amarilla. pp 44. www.msds.gov.ve/ms/Boletines/MANUAL_FIEBRE_%20AMARILLA%20II_ACTUALIZADO.pdf. Consultado el 10 de Junio de 2007.
- OPS (2001). Marco de Referencia. Nueva Generación de Programas de Prevención y Control del Dengue en las Américas. Programa de Enfermedades Transmisibles. División de Prevención y Control de Enfermedades. Washington, D.C. Octubre. pp 27. www.paho.org/Spanish/AD/DPC/CD/dengue-nueva-generacion.htm. Consultado el 10 de Junio de 2007.
- Robeson G., El Said L., Brandt W., Dalrymple J. & Bishop D. (1979). Biochemical Studies on the *Phlebotomus* Fever Group Viruses (Bunyaviridae Family). *J Virol.* **30**: 339-350.
- Sabin A. (1955). Recent Advances in our knowledge of Dengue and Sandfly fever. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **4**: 198-207.
- Saidi S., Tesh R., Javadian E., Sahabi Z & Nadim A. (1977) Studies on the epidemiology of sandfly fever in Iran. II. The Prevalence of Human and Animal Infection with Five *Phlebotomus* Fever Virus Serotypes in Isfahan Province. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **26**: 288-293.
- Sánchez-Seco M. & Navarro J. (2005). Infecciones por el virus de Toscana, el virus del Nilo Occidental y otros arbovirus de interés en Europa. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* **23**: 560-568.
- Schwarz T., Gilch S., Pauli C. & Jäger G. (1996). Immunoblot Detection of Antibodies to Toscana Virus. *J. Med. Virol.* **49**: 83-86
- Scorza J. & Márquez M. (1989). Control de *Lutzomyia youngi* en el área endémica venezolana de leishmaniasis tegumentaria. *Bol. Dir. Malaria. y San. Amb.* **29**: 35-41
- Scorza J. & Rojas E. (1989). DDT acuosa contra *Lutzomyia youngi* en cafetales del estado Trujillo, Venezuela. *Bol. Dir. Malaria. y San. Amb.* **29**: 42-46.

- Tesh R. & Chaniotis B. (1975). Transovarial transmission of viruses by phlebotomine sandfly. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **266**: 125-134.
- Tesh R., Peralta P., Shope R., Chaniotis B. & Johnson K. (1975). Antigenic Relationships among *Phlebotomus* fever group arboviruses and their implications for the epidemiology of sandfly fever. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **24**: 135-144.
- Tesh R., Saidi S., Javadian E. & Nadim A. (1977). Studies on the epidemiology of sandfly fever in Iran. I. Virus isolates obtained from *Phlebotomus*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **26**: 282-287.
- Tesh R., Peters C. & Meegan J. (1982). Studies on the antigenic relationship among *Phleboviruses*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **31**: 149-155.
- Tesh R., Boshell J., Young D., Morales A., Corredor A., Modi G., Ferro C., Rodriguez C. & Gaitan M. (1986). Biology of Arboledas virus, a new *Phlebotomus* fever serogroup virus (Bunyaviridae: *Phlebovirus*) isolated from sand flies in Colombia. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **35**: 1310-1316.
- Tesh R. & Duboise M. (1987). Viremia and immune response with sequential *Phlebovirus* infections. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **36**: 662-688.
- Tesh R. & Modi G. (1987). Maintenance of Toscana virus in *Phlebotomus perniciosus* by vertical transmission. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **36**: 189-193.
- Tesh R. (1988). The genus *Phlebovirus* and its vectors. *Ann. Rev. of Entomol.* **33**: 169-181.
- Tesh R. (1989). The epidemiology of *Phlebotomus* (sandfly) fever. *Isr. J. Med. Sci.* **25**: 214-217.
- Tesh R., Boshell J., Young D., Morales A., Ferro C., Corredor A., Modi G., Travassos da Rosa A., McLean R., Rodríguez C. & Gaitan M. (1989). Characterization of five new *Phleboviruses* recently isolated from sand flies in tropical America. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **40**: 529-533.
- Tesh R., Lubroth J. & Guzman H. (1992). Simulation of arbovirus overwintering: survival of Toscana virus (Bunyaviridae: *Phlebovirus*) in its natural sand fly vector *Phlebotomus perniciosus*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **47**: 574-581.
- Travassos da Rosa A., Tesh R., Pinheiro F., Travassos da Rosa J. & Peterson N. (1983). Characterization of eight new *Phlebotomus* fever serogroup arboviruses (Bunyaviridae: *Phlebovirus*) from the Amazon region of Brazil. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **32**: 1164-1171.
- Valassina M., Cusi M. & Valensin P. (1996). Rapid Identification of Toscana Virus by Nested PCR during an Outbreak in the Siena Area of Italy. *J. Clin. Microbiol.* **34**: 2500-2502.
- Valassina M., Valentini M., Valensin P. & Cusi M. (2002). Fast duplex one-step RT-PCR for rapid differential diagnosis of enter or Toscana virus meningitis. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* **43**: 201-205.
- Valassina M., Valentín M., Pugliese A., Valensi P. & Cusi M. (2003). Serological Survey of Toscana Virus Infections in a High-Risk Population in Italy. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* **10**: 483-484.
- Vasconcelos P., Travassos da Rosa A., Rodrigues S., Travasso da Rosa E., Dégallier N. & Travassos da Rosa J. (2001). Inadequate management of natural ecosystem in the Brazilian Amazon region results in the emergence and reemergence of arboviruses. *Cad. Saúde Pública.* **17 (Supl.)**: 155-164.
- Verani P., Ciufolini M., Caciolli S., Renzi A., Nicoletti L., Sabatinelli G., Bartolozzi D., Volpi G., Amaducci L., Coluzzi M., Paci P. & Balducci M. (1988). Ecology of viruses isolated from sand flies in Italy and characterization of a new *Phlebovirus* (*Arbiavirus*). *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **38**: 433-439.
- Verani P., Nicoletti L., Ciufolini M. & Balducci M. (1991). Viruses transmitted by sandflies in Italy. *Parassitologia* (Suppl. 1). **33**: 513-518.
- WHO (1967). Arboviruses and human disease. Report of a WHO scientific group. *World Health Organization Technical Report Series.* **369**: 1-84
- WHO (2006). Control of Leishmaniasis. Executive Board. Report by the Secretariat. 118 th. Session 11 de Mayo. EB 114/4.

Recibido el 03/03/2008
Aceptado el 09/05/2008