

## Breves consideraciones sobre: Fiebre Hemorrágica Venezolana (arenavirrosis).

MSc. Dr. José Mario Sánchez Miranda.

Profesor auxiliar.

Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital Universitario "Gral. Calixto García".

### RESUMEN

Teniendo en cuenta el cumplimiento de misiones en la hermana República Bolivariana de Venezuela y tomando en consideración mi experiencia laboral en el Estado de Portuguesa en el 2012, presento estas breves consideraciones con el deseo que sean de utilidad a los facultativos que enfrenten estas situaciones. Se realiza revisión bibliográfica actualizada.

**Palabras clave:** Fiebre hemorrágica, Venezuela.

### ABSTRACT

According to medical missions developed in the Bolivarian Republic of Venezuela, and taking into account mi own professional experience in the estate of Portuguesa during 2012, I present these brief considerations, hoping that could be useful to medical doctors than confront the illness of Hemorrhagic Fever of Venezuela. An updated review of literature is presented.

**Key words:** hemorrhagic fever, Venezuela.

### INTRODUCCIÓN

Agente Causal: Arena virus Guanarito. (1)

• Transmisores: Ratón de la caña de azúcar.

• NO SE DESCARTAN:

• Mosquitos. Garrapatas. Persona a persona.

Fómites. (1 - 5)

Clásico, pero no único:

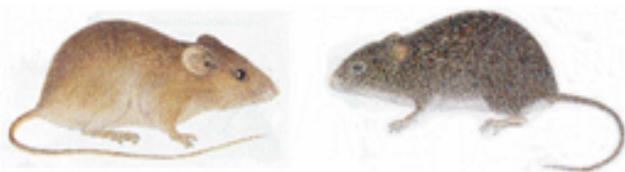


Figura. 1: *Zygodontomys brevicauda* (Ratón de la caña de azúcar)

## DISTRIBUCIÓN DE AREAS ENDÉMICAS Y DE RIESGO DE LA FIEBRE HEMORRÁGICA VENEZOLANA: (1 - 3)



### Hábitats: (1, 4, 6)

- Plantaciones de caña de azúcar.
- Algodonales.
- Plantaciones de maíz, de sorgo, maleza que bordea a los cultivos.
- Casas.
- Almacenes.

**Agente:** Virus arenavirus Guanarito. (Descrito inicialmente en 1990). (1 - 6)

**Familia:** Arenaviridae.

**Complejo:** Virus del Nuevo Mundo o Tacaribe Grupo B. **ÁCIDO NUCLÉICO:** 2 ARN lineales de cadena simple L y S.

**Reservorio:** Roedor (*Zygodontomys brevicauda*)

Descripción inicial: En febrero de 1991, en Yale en Arbovirus Research Unit de la Universidad de Yale, en los Estados Unidos de América, se identificó el virus aislado como un nuevo miembro de la familia Arenaviridae Complejo Tacaribe Grupo B, al que se le dio el nombre de "Virus Guanarito". (1 - 6)

LA FIEBRE HEMORRÁGICA VENEZOLANA (FHV) ES UNA ENFERMEDAD SEVERA.

### DESARROLLO

Manifestaciones clínicas:

Fiebre. Toma del estado general. Cefalea, dolor de garganta, seguidas por dolor abdominal y diarreas, y variedad de manifestaciones como hemorragias y convulsiones.

**Epidemiología:** (1 - 6)

- La FHV desde su emergencia en el año 1989 hasta diciembre del 2005 registró: 576 casos con 132 defunciones, reflejando una letalidad del 23% en el período.

- Predominio de hombres entre 14 y 49 años. La tasa de mortalidad para las FHV varía según el agente y la cepa, y puede fluctuar entre el 10% y el 90%.

- Las personas se infectan a través de contacto con sangre infecciosa o secreciones de personas o animales infectados.

- Hay personas que han contraído VHF por medio del contacto sexual.

- Las camas u otros fómites pueden ser una fuente de la infección.

Período de incubación: (1 - 4)

Los períodos de incubación para FHV varían de 1 a 21 días, con un promedio de 3 a 10 días.

Período Contagioso: (1 - 6)

- Por lo general las personas infectadas se consideran contagiosas para un período variable antes del comienzo de los síntomas (hasta aproximadamente 3 semanas para algunas FHV) y durante el curso de los síntomas clínicos.

- El virus puede permanecer en la sangre y las secreciones durante meses después de que se recupere una persona.

- Las sábanas y equipo médico contaminados pueden permanecer contagiosos durante varios días. (Departamento de Salud Pública del Estado de Iowa: Spanish translation Viral Hemorrhagic Fever Fact Sheet from the Iowa Department of Public Health "The Epi Manual" Translated 8/2005)

Caso sospechoso (Primera fase): (1 - 6) cuadro febril indiferenciado, de comienzo insidioso:

- Procede de un área rural endémica de Fiebre Hemorrágica Venezolana (Portuguesa, Barinas y Guárico),

- De un área de riesgo (Apure y Cojedes)

- O que las haya visitado en los últimos 21 días.

- Tres primeros días de evolución del cuadro clínico, en el cual el paciente presenta:

- Malestar general, fiebre, cefalea, artralgias, mialgias, vómitos, diarreas, y leucopenia así como trombocitopenia con valores cercanos a lo normal, a nivel del tercer día.

Caso probable (Segunda fase) (a partir del cuarto día): (1 - 6)

- Petequias, equimosis, leucopenia y trombocitopenia acentuadas, gingivorragia y/o epistaxis. Dolor abdominal, principalmente: epigastrio e hipocondrio derecho; también puede haber distensión abdominal. Además: afectación neurológica, irritación, agitación, agresividad y puede observarse temblor fino en las extremidades superiores.

En los pacientes que cursan con una evolución tórpida hacia la gravedad: (1,5 - 9)

- Sangramiento por el sitio de venipunción.

- Tos, taquipnea, tiraje, distress respiratorio o signos de dificultad respiratoria.

- Hemorragias profusas por orificios naturales.

- Hematemesis, melena, convulsiones tónico-clónicas generalizadas, estupor, coma y se puede producir fallecimiento del paciente.

Caso contacto: (1 - 6)

- Persona que realice actividades laborales comunes o que conviva con un caso confirmado o probable de Fiebre Hemorrágica Venezolana.

Caso confirmado: (1 - 6)

- Todo lo anterior más la confirmación virológica mediante el aislamiento del virus Guanarito,

- Técnicas de biología molecular, reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa (RT-PCR).

- O la demostración de niveles de anticuerpos clase específicos tipo Ig M e Ig G.

Diagnóstico diferencial: (1 - 12)

- Dengue.

- Paludismo.

- Fiebre amarilla.

- Hepatitis.

- Leptospirosis.

- Fiebre tifoidea.

- Fiebre hemorrágica con síndrome renal.

- Mononucleosis infecciosa.

Hematología completa	(cada 48 horas)
Recuento plaquetario	(diariamente)
Tiempo de Protrombina (TP)	
Tiempo de Tromboplastina (PTT)	(diario)
Transaminasa Glutámico Oxaloacética (TGO)	
Transaminasa Glutámico Pirúvica (TGP)	(cada 48 horas)
Velocidad de Sedimentación Globular (VSG)	(al ingreso)
Proteínas totales y fraccionadas	(cada 48 horas)
Uroanálisis	(cada 48 horas)
Glicemia	(cada 48 horas)
Urea y Creatinina	(cada 48 horas).
Bilirrubina total y fraccionada	(cada 48 horas).
Rx de tórax	(al ingreso)
Eco abdominal de presentarse alteración hepática, renal o ascitis.	
Gasometría arterial sobre la base de criterio clínico	
Toma de muestras para estudios virológicos y serológicos los días 0, 5, 10, 15 y si el paciente permanece más tiempo, la última toma debe ser antes de egresar.	

Tabla 1. Pruebas de laboratorio en el ingreso y evolución del paciente. (1)

Tipo de estudio	1	3	30	60
Estudio Serológico			Egreso X	X
Aislamiento viral	X	X	Egreso	
Biología Molecular	X	X		

Tabla 2 Esquema cronológico de toma y número de muestras a coleccionar: (1)  
Días de hospitalización.

### Medidas de Bioseguridad durante la toma de muestras sanguíneas de pacientes. (3 - 10)

- Protección personal: Use bata, guantes y mascarilla.
- Protección del paciente: utilice inyectoras desechables. Desinfectar la zona elegida para la punción venosa.
- Protección del ambiente: Descarte la inyectora y aguja en recipientes de bioseguridad. Desinfectar el área de trabajo.
- Pasar por autoclave o incinerar todo el material de desecho. Use recipientes cerrados para el transporte de la muestra hasta el laboratorio.

### Tratamiento: (12 - 28)

- Fluidos intravenosos.
- Administración de sangre.
- Plasma fresco.

- Concentrados de plaquetas.
- Fibrinógeno.
- Vitamina k.
- Soluciones electrolíticas.
- Antibióticos (si infección bacteriana sobreañadida).
- Oxígeno.
- Otras medidas de soporte vital.

**Tratamiento antiviral:** (29 - 45)

- Ribavirina: ha demostrado ser muy efectiva en infecciones por virus Lassa en monos *Macacus rhesus* y seres humanos.
- Ribavirina por vía IV en pacientes con fiebre de Lassa en los primeros días de la enfermedad, reduce el riesgo de morir de un 55% a 5%.
- Dosis inicial es de 1 gr. seguida por 1 gr. diario administrado en cuatro dosis por cuatro días, y luego 0,5 grs. diarios por seis días.
- Ribavirina oral también ha sido efectiva reduciendo la tasa de mortalidad en pacientes con esta enfermedad, recomendándose 2 gr. como dosis inicial seguida de 1 gr diario administrado en tres dosis durante 10 días.

**Criterios de egreso:** (2, 15, 39 - 45)

- Hospitalización hasta el decimoquinto día de evolución de la enfermedad.
- Ausencia de manifestaciones clínicas.
- Normalización de parámetros de laboratorio.
- Toma de muestra de suero antes del egreso.

**Potencial Bioterrorista:** (1 - 5)

Los virus que causan FHV se consideran agentes de bioterrorismo potenciales. Si se adquieren y se difunden apropiadamente, estos virus podrían ocasionar un desafío de salud pública serio respecto a la habilidad de limitar el número de víctimas y controlar las otras repercusiones del tal tipo de ataque.

**Investigación de los casos:** (1, 5, 12 - 19, 27, 40 - 45)

- a. Es de suma importancia que una LPHA (Agencia de Salud Pública Local por sus siglas en inglés) notifique IDPH (Departamento de Salud Pública del Estado de Iowa), o CADE a cualquier hora al (800) 362-2736 al enterarse de un caso sospechado o confirmado de la fiebre hemorrágica viral, o la exposición potencial.
- b. El Departamento de Salud Pública del Estado de Iowa dirigirá el seguimiento a la investigación. Llame al Centro para la Epidemiología de Enfermedades Agudas (Center for Acute Disease Epidemiology) inmediatamente al (800) 362-2736.

**Participación comunitaria para la prevención y control de la Fiebre Hemorrágica Venezolana: (1, 3, 6 - 15)**

1. Conformar equipos multidisciplinarios locales y regionales, con el objetivo de impulsar acciones articuladas que busquen la participación de los habitantes de las comunidades de las áreas endémicas y de riesgo en sus propios procesos de cambio.
2. Detectar líderes comunitarios de la zona, con el fin de capacitarlos e incorporarlos como agentes de cambio.
3. Desarrollar una campaña de sensibilización y motivación en las comunidades de las áreas endémicas y de riesgo, a través de reuniones y talleres.
4. Desarrollar una campaña de sensibilización y motivación en las comunidades de las áreas endémicas y de riesgo, a través de reuniones y talleres.
5. Realizar un diagnóstico participativo en las comunidades previamente motivadas, para lograr sistematizar el conocimiento de su realidad y de su práctica. Establecer un plan de acción y conseguir acuerdos y compromisos entre la comunidad y las instituciones involucradas, fortaleciendo así la capacidad organizativa de la comunidad.
6. Conformar un grupo comunitario en cada zona endémica o de riesgo, que se encargue de realizar un monitoreo permanente.
7. Desarrollar actividades de información y capacitación en las comunidades de las zonas endémicas y de riesgo.

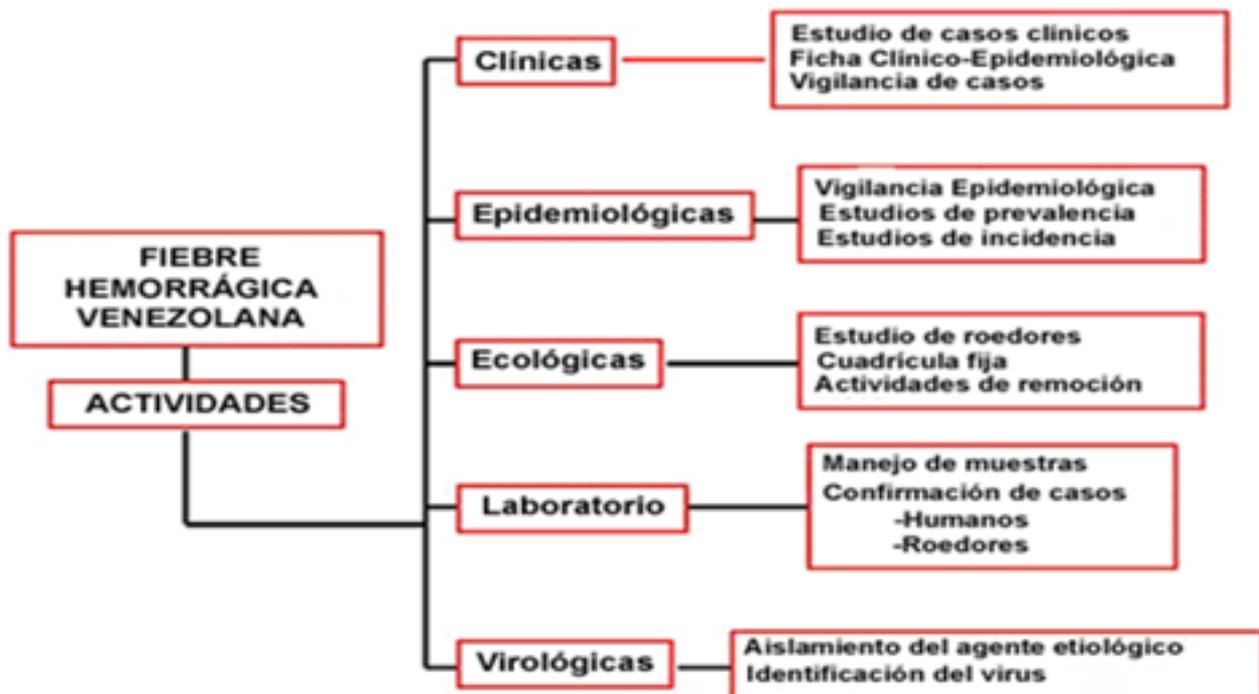


Tabla 3. Resumen de actividades para Fiebre Hemorrágica Venezolana: (1 - 12)

**CONCLUSIONES**

Se presenta una revisión actualizada del tema: Fiebre Hemorrágica Venezolana.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Paredes CL, Paradas R. Instituto de Medicina Tropical - Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela.  
Elaborado por el Centro de Análisis de Imágenes Biomédicas Computarizadas CAIBCO,1995; caibco@ucv.ve
2. Añon MC, Grau O, Martínez Z. RNA composition of Junin virus. *J Virol* 1976; 18: 833-8.
3. Arias E, Roselli C, Gamboa MA, Tirado N. Infección por Arenavirus en Venezuela *Centro Médico*,1999 ; Vol. 44 (2),
4. Buchmeier MJ, Clegg, JC, Franze Fernandez MT, Kalakofsky D, Pete CJ y Southern PJ. Family Arenaviridae. Sixth report of International Committee on Taxonomy of viruses. New York Springe-verlag. 1995: 319-23.
5. Bishop DH. Arenavirus and their replication. In Field B N y Col (Eds.): *Field's Virology*. New York, Raven Press, 1990, 1231-43.
6. Bowen MD, Peter C. y Stuart N. The phylogeny of new world (Tacaribe Complex). *Arenavirus. Virology*1996. 129: 285 - 90.
7. Cassal J, Buckley SM, Cedeno R. Antigenic properties of the arenavirus. *Bull Who* 1975; 52: 421 - 27.
8. Busch M, Kravetz FO, Percich RE. Proposal for an ecological control of Argentine Hemorrhagic Fever by the management of the habitat. *Medicina (Buenos Aires)* 1984; 44: 34 - 40.
9. Bowen Md., Rollin, PE., Ksiasek TG, Hustad HL, Bausch DG, Demby A.H, et al. Genetic divergence among Lassa strains *J. Virol.* 2000: 74: 6992 - 7004.
10. Charrel RN, Lemasson JJ, Garbutt M, Khelifa R, De Micco P, Feldmann H. New insights into evolutionary relationships between arenaviruses provided by comparative analysis of small and large segments sequences. *Virol.* 2003, 317: 191 - 96.
11. Enria D.,Feuillade MR. Argentine hemorrhagic fever (Junin virus-Arenaviridae). A review on clinical, epidemical, ecological, treated and preventive aspects of the disease. In *Travastos da Rosa A.P., Vanconcelos PFC. An overview of arbovirology in Brasil and neighboring countries.* Instituto Evandro Chagas. 1998: 129 - 228.
12. Damonte. EB, Coto CE. Análisis de factores que condicionan la formación de placas en células Vero infectadas con los virus Junin y Tacaribe. *Rev Asoc Argent Microbiología* 1974; 6: 15 - 22.
13. Damonte. EB, Music SE, Coto CE. Response of cells persistently infected with arenaviruses to superinfeccion with homotypic and heterotypic virus. *Virology* 1983; 129: 474 - 78.
14. Fulhorst C, Monroe MC, Salas RA, Duno G, Utrera A, Ksiazek T et al. Isolation, characterization and geographic distribution of Caño Delgadito virus, a newly discovered South American hantavirus (family Bunyaviridae). *Virus Research* 1997; 51: 159 - 177.
15. Childs JE. y Peter CJ. Ecology and epidemiology of arenaviruses and their hosts. In: *The Arenaviridae.* MS. Salvato (Ed) Plenum press. NY. 1993; 175 - 87.
16. Fulhorst C, Bowen M, Salas RA, de Manzione N., Duno G, Utrera A, Ksiazek T, Peters CJ, Nichol S, de Miller E, Tovar D, Ramos B, Vásquez C, and Tesh, R. Isolation and Characterization of Pirital virus a newly discovered South American Arenavirus *Am. J. Trop. Med* 1997; 56 (5): 548 - 53.
17. Eisenberg J. *Mammals of the new Tropics* 1989; Vol. 1: 343.
18. González JP, Sánchez A, y Ric o-Hesse R. Molecular phylogeny of Guanarito virus an emerging arenavirus affecting humans. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*1995; 53 (1) 1 - 6.
19. Maiztegui J. Fiebre hemorrágica Argentina. In *Gorodner (des): Infectologia, capitulo 11.* Argentina, López Libreros Eds, 1989: 111-12.
20. Johnson KM, Weinbenga NG, Mackenzie RB. Virus isolation in human cases of hemo-

rrhagic fever in Bolivia. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1965; 118: 113.

21. Informes técnicos trimestrales referentes a los avances en la investigación clínica-epidemiológica-virológica y ecológica de la Fiebre Hemorrágica Venezolana. Archivos: Ministerio de Sanidad y Asistencia Social, Organización Panamericana de la Salud y University of Texas Medical Branch. 1992 - 1998.

22. McCormink JB, King YL, Webb PA. Lassa fever: effective therapy with rivabirin. N. Engl. J. Med. 1986; 314: 2 - 26.

23. de Manzione N, Salas RA, Paredes H, Godoy O, Rojas L., Araoz F., et al. Venezuelan Hemorrhagic Fever: Clinical and Epidemiological studies of 165 Cases, Clin. Infect. Dis. 1998; 26:308-13.

24. Peter CJ. Viral hemorrhagic fevers. In: Viral pathogenesis. Neal Nathanson Ed. Lippincott Raven, 1997; 32: 779 - 95.

25. Murphy FA, Webb PA, Johnson KM. Morphological comparison of Machupo with LCM virus. Basis for a new taxonomic group. J. Virol 1969; In Field BN y col (Eds.): Fields Virology, New York, Raven Press, 2003: 1521 - 52.

26. Sabattini MS. y Contigiani MS. Ecological and biological factors influencing the maintenance of arenavirus in nature, with especial reference to the agent of Argentine hemaorrhagic fever. International Symposium of Tropical Arbovirus and hemorrhagic fevers. Brazil. 1986.

27. Salas RA, Miller E Borges R, Tovar D, Vásquez T, Ramos B et al. Incidencia de la infección por virus Pirital en roedores de la especie Sigmodon Alstoni. Efectos de la infección sobre la especie. Rev. del Inst. Nac. de Higiene "Rafael Rangel" 1998; (29): 25 - 30.

28. Salas RA, de Manzione N, Tesh R. Fiebre Hemorrágica Venezolana: ocho años de observación. Acta Científica Venezolana 1998; (49) Sup1: 46 - 51.

29. Schmidt NJ, Lennette EH (Eds.) Diagnostic

procedures for viral rickettsial and chlamydial infections. 5th ed. Washington DC. American Public Health Association. 1979.

30. Salas RA, de Manzione N, Tesh R. Rico-Hesse R., Shope R., Betancourt A., et al, Venezuelan Hemorrhagic Fever Lancet, 1991; (3): 1033..

31. Utrera A., Duno G, Ellis B, Salas RA, Manzione N, Fulhorst et al. Small mammals in agricultural areas of the western llanos of Venezuela: community structure, habitat associations, and relative densities. J. Mammology, 2000 ;81 (2): 536 - 48.

32. Tesh RB, Salas RA, Fulhorst CF, Manzione N, Duno G, Weaver SC, Utrera A et al. Epidemiology of arbovirus in the Americas. In factors in the emergence and control of rodent-borne viral diseases. Saluzzo J.F Dodet B. Eds. Editions Scientifiques et medicales. Elsevier. SAS 1999: 213 - 221.

33. Vainrub B. y Salas RA Latin American Hemorrhagic Fever. Inf. Dis Clin. North. Am. 1994; (8)1.

34. Voss R. An introduction to the neotropical Muroid rodent genus Zygodontomys. Bull. Am. Museum Nat. History NY 1991: 210.

35. WHO Biosafety Manual, Third edition. 2004: 37.

36. Weaver S, Salas RA, de Manzione N, Fulhorst C, Duno A, Utrera J et al. Guanarito virus (Arenaviridae) Isolates from Endemic and Outlying Localities in Venezuela: Sequence Comparisons Among and Within Strains Isolated From Venezuela Hemorrhagic Fever Patients and Rodents. Virology 2000; (266): 189 - 95.

37. Weaver S, Salas RA, de Manzione N, Fulhorst C, Travassos Da Rosa A, Duno G. et al. Extreme Genetic Diversity among Pirital virus. (Arenaviridae) Isolates from Western Venezuela Virology 2001; 285:110-18.

38. Charles F, Fulhorst C, Cajimat ML, Milazzo N, Paredes H, Nuris MC et al. Genetic diversity between and within the arenavirus species indi-

- genous to western Venezuela .Virology [ Internet ] 2008 Sep[ citado 07 Dic 2015]; 378(2):[ aprox 7p.]. Disponible en :<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2583173/>
39. Soto E, Mattar S . Fiebras hemorrágicas por Arenavirus en Latinoamérica. Salud, Barranquilla [Internet]. 2010 Dec [citado 07 Dic 2015] ; 26( 2 ): [ aprox 7p.]. Disponible en :[http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-55522010000200012&lng=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-55522010000200012&lng=en).
40. Takaaki Koma, Cheng Huang, Kolokoltsova O, Brasier A, Slobodan P. Innate immune response to arenaviral infection: a focus on the highly pathogenic New World hemorrhagic arenaviruses .J Mol Biol [ Internet ] 2013 Dic [ citado 07 Dic 2015]; 425(24):[ aprox 7p.]. Disponible en :<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3864108/>
41. Parsy ML Harlos K, Huiskonen JT, Bowden TA. Crystal Structure of Venezuelan Hemorrhagic Fever Virus Fusion Glycoprotein Reveals a Class 1 Postfusion Architecture with Extensive Glycosylation .J Virol[ Internet ] . 2013 December[ citado 07 Dic 2015]; 87(23):[ aprox 7p.]. Disponible en :<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3838125/>
42. Fiebre Hemorragica Venezolana [ Internet ] Venezuela : Minsterio del Poder Popular para la salud .2012[ citado 07 Dic 2015] . Disponible en : [http://www.google.com.cu/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwjpgIef\\_Mn-JAhVypIMKHQw-AnYQFgglMAI&url=http%3A%2F%2Fwww.mpps.gob.ve%2Findex.php%3Foption%3Dcom\\_phocadownload%26view%3Dcategory%26download%3D587%3A-guiafiebrehemorragica%26id%3D22%3Amanualesguiasyprotocolosdevigilanciaepidemiologica%26Itemid%3D915&usg=AFQjCNGpgPig3JJbOpRKeM34DzHdykRB1w&sig2=vn9g5GurOzge9ot6BlqOYg&bvm=bv.108538919,d.amc](http://www.google.com.cu/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwjpgIef_Mn-JAhVypIMKHQw-AnYQFgglMAI&url=http%3A%2F%2Fwww.mpps.gob.ve%2Findex.php%3Foption%3Dcom_phocadownload%26view%3Dcategory%26download%3D587%3A-guiafiebrehemorragica%26id%3D22%3Amanualesguiasyprotocolosdevigilanciaepidemiologica%26Itemid%3D915&usg=AFQjCNGpgPig3JJbOpRKeM34DzHdykRB1w&sig2=vn9g5GurOzge9ot6BlqOYg&bvm=bv.108538919,d.amc)
43. Paredes Vargas H. Fiebre hemorrágica venezolana .Fiebre de Guanarito. Botica [Internet] 2012 [citado 07 Dic 2015]; 9:[ aprox 7p.]. Disponible en: <http://www.botica.com.ve/articulos/guanaritoB9.pdf>
- 44-Negredo AI, de Ory Manchón FM, Sánchez-Seco Fariñas P. Diagnóstico microbiológico de arbovirosis y robovirosis emergentes RSS Descargar PDF Obtener derechos y contenido .Enfermedades Infecciosas y MicrobiologiaClinica [ Internet ] 2015 Mar [ citado 07 Dic 2015] ;33:(3) : [ aprox 7p.]. Disponible en :<https://www.clinicalkey.es/#!/content/journal/1-s2.0-S0213005X13002358>
45. Meltzer E. Arboviruses and Viral Hemorrhagic Fevers (VHF) .Infectious Disease Clinics of North America [Internet], 2012 Jun [citado 07 Dic. 2015]; 26:(2):[ aprox 7p.]. Disponible en:<https://www.clinicalkey.es/#!/content/journal/1-s2.0-S0891552012000049>