



# Asociación Argentina de Zoonosis IV Congreso Argentino de Zoonosis

14 al 16 de abril de 2004

## SÍNDROME PULMONAR POR HANTAVIRUS EN NIÑOS\*

Silvia E. González Ayala

El síndrome pulmonar por hantavirus (SPH) o síndrome de insuficiencia respiratoria por virus hanta o síndrome cardiopulmonar por virus hanta es una enfermedad emergente del continente americano. Fue descrito en 1993 debido a un brote en el sudoeste de los Estados Unidos (Arizona, Nuevo México, Colorado, Utah). El agente causal identificado fue un hantavirus Sin Nombre.

### Definición

Se encuentran en uso las siguientes.

–Caso sospechoso (Sistema Provincial de Vigilancia Epidemiológica).

Persona previamente sana con antecedentes de síndrome seudogripal (fiebre  $>38$  °C, mialgias, escalofríos, astenia, sed, cefalea), síntomas gastrointestinales y hemograma con hematocrito elevado, plaquetopenia, leucocitosis, neutrofilia absoluta y linfocitos atípicos, seguido de distrés respiratorio de etiología desconocida o infiltrados pulmonares bilaterales.

–Caso sospechoso (Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica): Paciente previamente sano, con antecedentes de síndrome gripal: fiebre  $>38$  °C, mialgias, escalofríos, astenia, cefalea y sed. Los datos de laboratorio indican he-

matocrito elevado, plaquetopenia, leucocitosis con desviación a la izquierda, linfocitos atípicos y elevación de LDH y transaminasas seguido de distrés respiratorio de etiología no determinada o infiltrados pulmonares bilaterales.

–Caso sospechoso (*Organización Panamericana de la Salud*): Paciente previamente sano con fiebre  $>38,3$  °C que requiere administración de oxígeno suplementario y edema intersticial difuso bilateral que se parece al síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto, y que se presenta en el término de las 72 horas de hospitalización, o enfermedad inexplicable que culmina en la muerte y un estudio de necropsia que señala la presencia de edema pulmonar no cardiogénico sin una causa específica o identificada de muerte.

### Etiología

El agente causal pertenece a la familia *Bunyaviridae*, género Hantavirus.

Son virus esféricos con tres segmentos de RNA y una envoltura lipídica; sobreviven alrededor de 2 horas en el medio ambiente.

En Argentina, la enfermedad humana es producida por los fenotipos Lechiguanas, Andes, Orán y HU39694. Otra clasificación indica que el virus circulante en Argentina, Chile y Uruguay es el virus Andes (AND) del que se han identificado 5 linajes que son característicos de cada región: AND Sout, AND Nort, AND Cent Bs. As, AND Cent Lec y AND Cent Plata.

\* Republicado de Temas de Zoonosis II. Roberto Cacchione, Ricardo Durlach, Oscar Larghi Eds. Buenos Aires. Asociación Argentina de Zoonosis; 2004.

El SPH en América del Norte es causado por los virus Sin Nombre, Monongahela, New York, Bayou, Black Creek Canal, Isla Vista y Bloodland en Lake, América Central por el virus Choclo; y, en otros países de América del Sur por los virus Laguna Negra, Río Marmoré, Araraquara, Castelo do Sonhos y Juquitiba.

## Epidemiología

Los roedores de la familia Muridae, subfamilia Sigmodontinae, especies *Oligoryzomys flavescens*, *Oligoryzomys longicaudatus* son los reservorios en nuestro medio.

La infección crónica de éstos determina la eliminación viral por períodos prolongados en orina, saliva y heces que contaminan el medio ambiente. El hombre se infecta por la inhalación de aerosoles o por vía percutánea a través de pequeñas lesiones en piel o mucosas. La transmisión interhumana se ha documentado únicamente en un brote causado por el virus Andes en la zona de El Bolsón.

La enfermedad humana es endémica y epidémica (epidemias focalizadas, como la ocurrida entre setiembre y diciembre de 1996 en la provincia de Río Negro). Los primeros casos retrospectivos datan de 1988 en Argentina. Es enfermedad de notificación obligatoria (538 casos hasta junio de 2003), CIE. 10 312.8 y objeto de vigilancia intensificada desde 1997.

El género masculino es el más afectado en los adultos. La neta prevalencia estacional, primavera y verano se observó hasta el año 2001; ocurrieron casos en invierno en el año 2002.

La seroprevalencia en Argentina varía entre 6-16% mientras que en los Estados Unidos es del 0,3%.

Los primeros casos en niños y adolescentes fueron descritos por Kahn y col.; y, en nuestro país por Pini y col. La frecuencia es diferente en este grupo según el agente, así para virus Sin Nombre oscila entre 2,9-4,5% mientras que para virus Andes en Chile es del 15,7% y en Argentina (genotipos lechiguana y Andes) del 6-14,6%. En el área Orán (Salta) del total de 150 casos confirmados de SPH, el 6,7% ocurrió en menores de 14 años. La frecuencia por porcentual de casos notificados en menores de 20 años osciló entre 14,6 (2000) y 34,3 (1998) en Argentina durante el quinquenio 1997-2001.

En la Provincia de Buenos Aires, el primer caso pediátrico ocurrió en un niño de 3 años residente en Olavarría en 1997. Del total de casos (1997-26 agosto 2002), el 10,4% se registró en el grupo de edad 0-11 años y el 19,4% en adolescentes (12-21 años); la letalidad fue del 26,7% y 21,4%, respectivamente.

El SPH tiene impacto creciente en nuestro medio debido al aumento del riesgo de exposición a los roedores por el incremento de la población que vive en la pobreza (vivienda precaria [cartón, madera], recolección de residuos, acúmulos de basura en el peridomicilio, corrales con animales y alimento cerca de la vivienda [por ejemplo cerdos], vivienda rodeada de pastizal, y/o próxima a curso de agua), actividades recreativas (campamento, caza / pesca, turismo aventura, etc.).

## Fisiopatogenia

A partir de la exposición a aerosoles contaminados comienza la infección. La replicación viral ocurriría en el tejido linfático del tracto respiratorio superior y desde allí se diseminaría por vía linfohemática. El virus se encuentra en las células mononucleares de la sangre y replica hasta el día 28. En el período virémico ocurre la infección extensa del endotelio pulmonar. La agresión viral al endotelio de los capilares pulmonares causa una disfunción con el incremento extraordinario de la permeabilidad que determina la producción de edema pulmonar, en el que el líquido tiene elevado contenido de proteínas. El síndrome de fuga capilar se limita prácticamente a los pulmones. En la secuencia de las radiografías de tórax se observa el comienzo rápido del edema pulmonar difuso, bilateral, intersticial, y más tarde alveolar. La insuficiencia miocárdica es un componente importante del síndrome de choque observado. La fuga capilar es inducida por las interleuquinas 1 y 2 (IL1, IL2) y el factor de necrosis tumoral (FNT) *in situ* por efecto directo en el endotelio al fijarse sobre los receptores específicos, por liberación de radicales oxigenados tóxicos y activación de la cascada de citoquinas con mediadores secundarios como el factor activador de plaquetas que inhibe la síntesis de surfactante pulmonar. La carga viral plasmática es similar a la de orina; pero, en secreción traqueal es 3-4 veces mayor.

En el estudio macroscópico *post mortem* se ha descrito edema masivo de los pulmones; y, en los análisis microscópicos se identifica escasa necrosis, membranas hialinas en número bajo o moderado, neumocitos intactos y escasos neutrófilos. Hay infiltración intersticial por linfocitos T (CD4 y CD8) y macrófagos activados, infiltración periarteriolar en el bazo, ganglios linfáticos, riñón e hígado (incluso necrosis centrolobulillar). La disminución del flujo plasmático renal por la hipovolemia y los infiltrados en la región medular del riñón explicarían las alteraciones transitorias en la función renal. Los antígenos hantavirales se detectan en las células endoteliales (en relación con el aparato de Golgi) en mayor cantidad en los pulmones y menos en bazo, riñón, ganglios linfáticos, hígado, glándulas suprarrenales y páncreas. También hay afectación ocasional de macrófagos, miocitos y otros tipos celulares. La microscopía electrónica muestra la alteración de las uniones intercelulares del endotelio.

La presencia de los anticuerpos circulantes se detecta en la fase temprana y coincide con el agravamiento del paciente (fase cardiopulmonar). Las alteraciones de la permeabilidad vascular serían mediadas por mecanismos inmunológicos, influidos por las células T que infiltran los pulmones. La inmunoglobulina G (IgG) es la que persiste y la inmunoglobulina M (IgM) puede mantenerse reactiva durante varios meses.

**Cuadro clínico.** La enfermedad cursa con un período de incubación de duración variable seguido en la forma clásica de cuatro fases: febril, cardiopulmonar, de diéresis y de convalecencia.

– Período de incubación: 8-43 días.

– Primera fase o prodrómica o febril: en forma típica dura 3-5 días (rango 1-12 días). Se caracteriza por fiebre, mialgias (particularmente de los grandes grupos musculares (hombros, muslos y la zona baja del dorso), escalofríos, astenia, mareos, cefaleas, anorexia, náuseas con o sin vómitos, dolor abdominal y diarrea. Pueden presentarse inyección conjuntival, rubicundez facial, manifestaciones hemorrágicas (exantema petequial) y renales. La sintomatología de la vía respiratoria superior (faringitis, rinorrea, sinusitis, otalgia) y de las articulaciones es infrecuente. Pueden detectarse rales o signos de derrame pleural. La tos, la taquipnea y la disnea con el ejercicio aparecen en una etapa ulterior y anticipan el comienzo de la segunda fase.

– **Fase cardiopulmonar:** comienza a los 14-17 días después de una exposición identificada. Las alteraciones respiratorias tienen un amplio rango, desde disnea leve a insuficiencia respiratoria aguda. El aumento de la frecuencia respiratoria (duplicación) para la edad sería un indicador sensible pero inespecífico del comienzo del edema pulmonar en los casos de SPH. Se presenta la hipoxemia, con una saturación de oxígeno de la hemoglobina menor del 95% a nivel del mar, e inferior a 90% a 2000 m o más por encima del nivel del mar. El edema pulmonar no tiene origen cardíaco, como lo indican las presiones capilares pulmonares normales (medidas con el catéter de Swan-Ganz) y el tamaño normal del corazón en las imágenes radiográficas.

Cursa con taquicardia, hipotensión y edema pulmonar que pueden evolucionar en forma rápida (4-24 horas). Otras manifestaciones son derrame pericárdico y fibrilación auricular.

El choque hipovolémico puede manifestarse con hipotensión, oliguria y delirio. La hipovolemia debida al pasaje de líquido de la sangre circulante al espacio intersticial del pulmón y a los espacios aéreos contribuye a la tensión arterial.

Hay depresión severa del miocardio con índices cardíacos  $<2,2$  (litros /minuto)/ $m^2$ .

Es infrecuente el compromiso neurológico (convulsiones, coma).

– **Fase de diuresis:** se caracteriza por la eliminación rápida del líquido del edema pulmonar, y la resolución de la fiebre.

– **Convalecencia:** dura 2-8 semanas. La recuperación sería completa. Se ha observado importante caída del cabello.

El seguimiento ulterior clínico, de las pruebas funcionales, de la serología específica y de la función pulmonar se recomienda en indicación personalizada.

– **Formas clínicas:** asintomática (frecuencia variable/área). Sintomática: Se propone la siguiente clasificación: Leve (síndrome febril indiferenciado), síndrome febril con agresión renal, común o clásico, grave sin choque, grave con choque; atípica (neurológica, cardíaca [miocarditis, pericarditis, fibrilación auricular]).

## Diagnóstico

Se basa en tres parámetros:

**1. Epidemiológico:** residencia (urbana, suburbana, rural), características de la vivienda, actividades, riesgo de exposición a roedores, ocurrencia de casos en el área.

**2. Clínico:** Niño/adolescente que reúne los requisitos de la definición de caso sospechoso.

**3. Por métodos auxiliares:**

a) Exámenes complementarios de rutina: Al ingreso hospitalario el enfermo presenta un recuento leucocitario normal o elevado (mediana, 10.400 células/ $mm^3$ ; límites de 3.100 a 65.300 células/ $mm^3$ ).

Se observan neutrofilia absoluta con formas "en banda" inmaduras, linfopenia relativa y las formas más indiferenciadas de la serie mieloide (mielocitos, metamielocitos o promielocitos). Entre los linfocitos circulantes hay células mononucleares (inmunoblastos) que se detectan al comienzo del edema pulmonar. La trombocitopenia es prácticamente constante,  $<150.000$  células/ $mm^3$  y, ocasionalmente, puede disminuir a  $<20.000$  células/ $mm^3$ . La disminución de las plaquetas es la primera anomalía detectable en la sangre periférica (2-3 días antes del comienzo del edema pulmonar). Es útil para investigar SPH cuando los datos del interrogatorio aportan la orientación epidemiológica. El aumento de los niveles de creatinemia y uremia reflejan la magnitud del choque y de la hipovolemia. Es constante el aumento de los valores de láctico dehidrogenasa y transaminasa glutámico oxalacética (hasta cinco veces mayor al límite superior de lo normal), sin hiperbilirrubinemia. Hay disminución de los niveles séricos de sodio, bicarbonato y proteínas. La coagulopatía suele ser subclínica con prolongación del tiempo de tromboplastina parcial. La aparición de dímeros D circulantes es rara, y los niveles de fibrinógeno son  $<200$  mg/dl. Pueden observarse proteinuria y hematuria microscópica. En las personas infectadas por el virus Andes, es más notable la insuficiencia renal. En raras ocasiones se presenta insuficiencia multiorgánica.

b) Diagnóstico por imágenes: El edema pulmonar se evidencia en la telerradiografía de tórax, con las líneas de Kerley B, los manguitos peribronquiales y el líquido centroalveolar-intersticial en los segmentos basales del pulmón.

c) Diagnóstico etiológico: determinaciones de IgM, IgG e IgA por técnica de ELISA, Western Blot o tiras de inmunoblot, técnica de reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) para RNA viral. Las técnicas de inmunohistoquímica se utilizan en tejidos.

**4. Caso confirmado:** caso sospechoso con serología IgM específica contra hantavirus reactiva o aumento igual o mayor al cuádruple en los títulos de IgG específica o positividad por técnica de RT-PCR respecto al RNA hantavirus o detección por técnicas de inmunohistoquímica de antígeno, de hantavirus.

La Figura 1 sintetiza el algoritmo para el diagnóstico de caso de SPH.

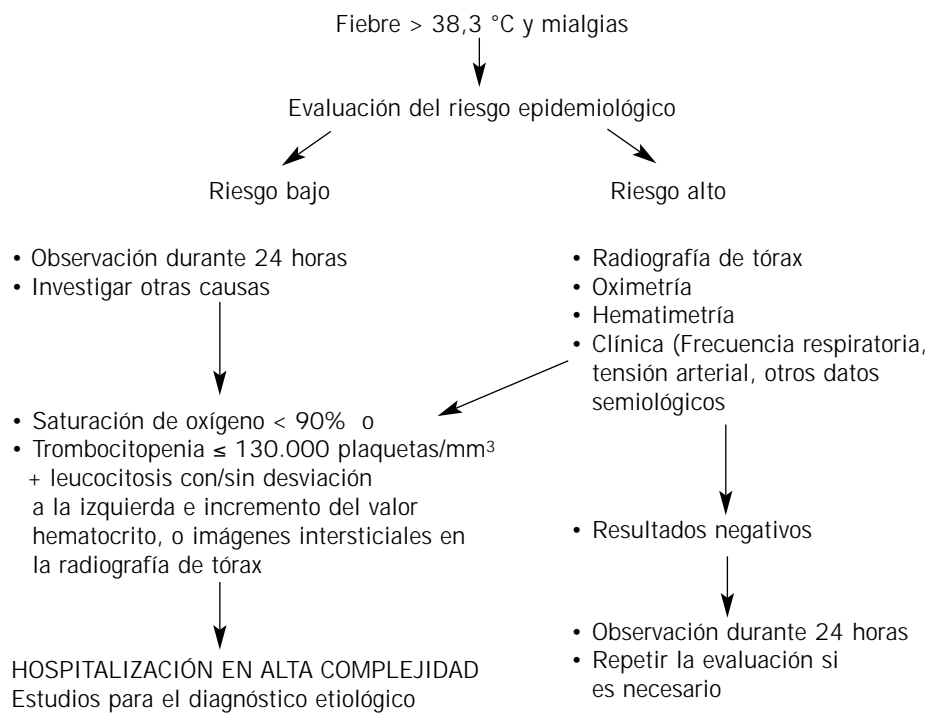


Figura 1. Algoritmo para el diagnóstico de caso de SP.

**5. Casuística:** Fueron estudiados prospectivamente 9 niños internados en el Hospital de Niños Sor María Ludovica, La Plata (Argentina) con diagnóstico confirmado de SPH por técnica de IgM/IgG Elisa/RT-PCR para hantavirus realizados en el Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas Dr. Carlos G. Malbrán, Buenos Aires; 1998-2002. La frecuencia / año fue: 1998, 2; 1999, 1; 2000, 1; 2001, 1 y 2002, 4 (3 de una epidemia familiar). El 44,4% (n=4) se registró en julio-agosto. El 88,9% (n=8) residía en área semirural y 1 en área urbana. Los niños habían estado en contacto con pastizales y el 55,5% con roedores en el domicilio y/o peridomicilio. La distribución/grupo de edad (años) fue: < 2, 1; 10-4, 7; 15-19: 1 y, por género fue asimétrica, 55,5% (n=5) masculino. La frecuencia porcentual fue para cuadro gripal, astenia, infiltrados pulmonares bilaterales, 88,9%; fiebre >38 °C, distrés respiratorio, 77,8%; cefalea, exantema petequeal, 66,7%; enantema petequeal, 55,6%; vómitos y diarrea, 44,4%; duplicación de la frecuencia respiratoria normal para la edad al ingreso, 44,4%; plaquetopenia, 100% (rango, 20.000-168/0001/mm<sup>3</sup>); hematocrito elevado, 55,6%; leucocitosis con desviación a la izquierda, 11,1 %; linfocitos atípicos, 22,2%; aumento LDH, 100%; elevación TGO, 77,8% y TGP, 44,4%. Las formas clínicas observadas fueron: SPH completo, 63,0% (n=7); enfermedad leve (neumonía atípica febril +/- diarrea) detectada en el control de foco en el resto. La letalidad global fue del 33,3% y alcanzó el 42,9% en el grupo de 10-14 años, en el que se registraron la totalidad de los decesos.

## Diagnóstico diferencial

Se plantea con:

1. Otras enfermedades infecciosas, la influenza, la neumonía grave adquirida en la comunidad de otra etiología (*S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *Chlamydia spp.*, *S. aureus*, adenovirus, infecciones por paramixovirus [Nipah, Hedra, otros], síndrome agudo respiratorio grave [coronavirus asociado/Urbani virus]), la sepsis, el síndrome de sepsis complicado por coagulación intravascular diseminada (CID).

En la fase prodrómica, en particular cuando existe trombocitopenia, deben considerarse la leptospirosis, las infecciones por arenavirus, el dengue, el dengue hemorrágico, la infección aguda por parvovirus humano B19. Si es intenso el dolor abdominal o dorsal, en la fase prodrómica, otros diagnósticos posibles son: pielonefritis, apendicitis y absceso abdominal, o infección del tracto genital femenino.

2. Enfermedades hematológicas oncohematológicas tales como el síndrome de lisis tumoral (reacción leucemioide, aumento de LDH), la leucosis aguda, la púrpura trombocitopénica.

## Tratamiento

El tratamiento es sintomático y de sostén; no se dispone de tratamiento específico. Se basa en: asegurar la saturación de O<sub>2</sub>; el control de la fiebre y el dolor [se recomienda el uso de paracetamol en la fase prodrómica].

En la fase cardiopulmonar, en la emergencia hasta el traslado a una unidad de cuidados intensivos, se utilizan soluciones salinas cristaloides por vía intravenosa, oxigenación (control por oximetría de pulso) y a veces pueden ser necesarios los inotrópicos (dobutamina, dopamina).

En la unidad de cuidados intensivos se realiza el manejo de la oxigenación, funciones pulmonar, cardíaca y renal y el aporte hidroelectrolítico (15-20% menos de las necesidades basales de agua).

No se ha demostrado la eficacia de la ribavirina.

## Prevención

**-Control de foco:** se realiza de rutina ante la confirmación de un caso.

Visita al domicilio de los equipos de vigilancia epidemiológica (evaluación de convivientes y contactos, control clínico, radiológico y serológico específico), control de zoonosis (captura de roedores), saneamiento ambiental (acciones de control del medio), educación para la salud (reuniones informativas y acciones preventivas en la comunidad).

**-Medidas para disminuir el riesgo personal:** se basan en las prácticas higiénicas y en modificar las condiciones en la vivienda, el peridomicilio y/o el trabajo para evitar la exposición a roedores. Las prácticas higiénicas se relacionan con la limpieza de la vivienda y el peridomicilio, lavada de vajilla y utensilios. Por tratarse de virus con capa lipídica son sensibles a los detergentes y desinfectantes (por ejemplo, solución de hipoclorito [lavandina]). En caso de lugares que han permanecido cerrados o hay evidencia de presencia de roedores, deben ser ventilados y la limpieza no realizada en seco para evitar la formación de aerosoles. La modificación de las condiciones habitacionales y/o laborales comprenden fundamentalmente: evitar el acceso de los roedores al domicilio, la posibilidad de construcción de madrigueras/nidos y el acceso fácil a los alimentos. Se deben utilizar trampas de resorte complementadas con roenticidas con cebo.

**-Medidas para disminuir el riesgo del equipo de salud:** se fundamentan en la fisiopatogenia y en la ocurrencia de transmisión interhumana para el genotipo Andes. Comprenden las precauciones universales/respiratorias. El personal que cumple tareas de captura debe cumplir con las precauciones universales/respiratorias/de contacto.

## Bibliografía

- Anónimo. 1993. Outbreak of acute illness-southwestern United States, 1993. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 42: 421-424.
- Nichol ST, CF Spiropoulou, S Morzunov, et al. 1993. Genetic identification of a hantavirus associated with an outbreak of acute respiratory illness. *Science* 262: 914-917.
- Anónimo. 2000. Hantavirus -Síndrome pulmonar. En Manual de Normas y Procedimientos del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, SI.NA.VE. 1999, Revisión Internacional, República Argentina, p.138-139.
- OPS/OMS. 1999. Hantavirus en las Américas: Guía para el diagnóstico, el tratamiento, la prevención y el control, Washington DC, OPS/OMS, Cuadernillo Técnico N°47, p.13 y 16-21.
- Peters CJ, AS Khan. 2002. Hantavirus Pulmonary Syndrome: The New American Hemorrhagic Fever. *Clin. Infect. Dis.* 34: 1224-1231.
- Levi S, N Pini, G Calderón, et al. 1998. Aislamiento del virus Lechiguana asociado con síndrome pulmonar (SPH) por hantavirus. *Medicina (Buenos Aires)* 58: 587-590.
- López N, P Padula, C Rossi, et al. 1997. Genetic characterization and phylogeny of Andes virus and variants from Argentina and Chile. *Vir. Res.* 50: 77-84.
- Enría DA, F Pinheiro. 2000. Rodent-borne emerging viral zoonosis. Hemorrhagic fevers and hantavirus infections in South America. *Infecto Dis. Clin. NA.* 14: 167-184.
- Martínez VP, S Colavecchia, M García Alay, et al. 2001. Síndrome pulmonar por hantavirus en la Provincia de Buenos Aires. *Medicina (Buenos Aires)* 61: 147-156.
- Padula PJ, A Edelstein, SDL Miguel, et al. 1998. Brote epidémico del síndrome pulmonar por hantavirus en la Argentina. Evidencia molecular de la transmisión persona a persona del virus Andes. *Medicina (Buenos Aires)* 58: 27-36.
- Parisi M, D Enría, NC Pini, et al. 1996. Detección retrospectiva de infecciones clínicas por hantavirus en Argentina. *Medicina (Buenos Aires)* 56: 1-13.
- Chin J. 2001. Síndrome pulmonar por virus Hanta. En el control de las enfermedades transmisibles, Publicación Científica y Técnica N° 581, Organización Panamericana de la Salud, Washington DC, p. 229-231.
- Khan AS, RF Khabbaz, LR Armstrong, et al. 1996. Hantavirus pulmonary syndrome: the first 100 US cases. *J. Infect Dis.* 173: 1297-1303.
- Pini NC, A Resa, G Del Jesús Laime, et al. 1998. Hantavirus infection in children in Argentina. *Emerg. Infecto Dis.* 4: 85-87.
- Zaki SR, PW Greer, LM Coffield, et al. 1995. Hantavirus pulmonary syndrome: pathogenesis of an emerging infectious disease. *Am. J. Pathol.* 146: 552-579.
- Fedderson RM, B Hjelle, B Bharadwaj, et al. 1997. Microscopic pathologic findings and tissue distribution of viral antigen in hantavirus pulmonary syndrome due to Andes virus. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 57: 145-148.
- Levy H. 2000. Hantavirus infection. In *Respiratory Infections* edited by Niederman MS, Sarosi GA, Glassroth J, Chapter 34, Second edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, p. 445-455.
- Briggiler AM, S Levi, N Pini, et al. 1998. Presentación clínica de las infecciones por hantavirus en el área central de Argentina. *Medicina (Buenos Aires)* 58: 674-678.
- Hallin GW, SO Simpson, RE Crowell, et al. 1996. Cardiopulmonary manifestations of hantavirus pulmonary syndrome. *Crit Care Med.* 24: 252-258.
- Boroja M, JR Barrie, GS Raymond. 2002. Radiographic findings in 20 patients with Hantavirus pulmonary syndrome correlated with clinical outcome. *AJR. Am. J. Roentgenol* 178: 159-163.
- Padula PJ, CM Rossi, MO Della Valle, et al. 2000. Development and evaluation of a solid phase enzyme immunoassay based on Andes hantavirus recombinant nucleoprotein. *J. Med. Microbiol.* 49: 149-155.
- González Ayala SE, P Padula, Agosti, JCD Morales, N Pini. 2003. Sensibilidad de la definición vigente de caso sospechoso en niños. Comunicación, Simposio Internacional de Enfermedades por Hantavirus, Buenos Aires.
- Millis JN, A Corneli, JG Young, et al. 2002. Hantavirus Pulmonary Syndrome-United States: Update recommendations for risk reduction. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 51: 1-12.
- Chaparro JJ, J Vega, W Terry, et al. 1998. Assessment of person to person transmission of hantavirus pulmonary syndrome in a hospital setting. *J. Hosp. Infect.* 40: 281-285.

## EPIDEMIOLOGÍA DE LAS INFECCIONES POR HANTAVIRUS\*

Delia A. Enria

Tan temprano como en 1913, los archivos de historias clínicas del lejano este en Siberia ya mencionan la ocurrencia de enfermedades compatibles con lo que hoy conocemos como fiebre hemorrágica con síndrome renal (FHSR). También se refiere el hallazgo de un relato de la medicina china que data del año 960 de nuestra era compatible con esta enfermedad. Este hecho no resulta sorprendente, considerando el característico compromiso renal de la enfermedad y que el agente etiológico de la FHSR mostró ser posteriormente un virus zoonótico que causa infección crónica persistente en el roedor muríneo *Apodemus agrarius*.

Las guerras del siglo XX jugaron un rol predominante en la elucidación de la etiología, evolución clínica, epidemiología y ecología de las FHSR. Los cuadros de nefritis que ocurrieron tanto en las tropas alemanas como en las de los aliados en Flandes durante la Primera Guerra Mundial, podrían haber sido causados por un hantavirus que hoy se sabe que circula en Europa occidental y Escandinavia. Los médicos militares japoneses registraron la enfermedad en la década de 1930, luego de invadir Manchuria; los soldados finlandeses y germanos se vieron afectados durante la Segunda Guerra Mundial y las tropas de las Naciones Unidas padecieron infecciones por el virus Hantaan durante el conflicto de Corea en 1951.

La historia más reciente de los hantavirus y de las enfermedades humanas que ellos causan se caracterizó por el descubrimiento en la década de 1990 de un nuevo virus, el virus Sin Nombre (VSN), prototipo de los del Nuevo Mundo, causante de una nueva enfermedad ampliamente distribuida en las Américas: el síndrome pulmonar por hantavirus (SPH).

### Los virus

Los hantavirus son virus a ARN envueltos, trisegmentados, de sentido negativo. Pertenecen a la familia *Bunyaviridae* y constituyen un género particular dentro de ella, porque a diferencia de los otros cuatro géneros, todos sus integrantes, a excepción del *Thottapalayan*, son virus de roedores. Las partículas virales son generalmente esféricas, con un tamaño variando entre 70 y 120 nm.

El ARN consta de tres segmentos: pequeño (small-S), que codifica para la proteína N de la nucleocápside; largo (large-L), que codifica para la polimerasa, y mediano (medium-M), que codifica para las 2 glicoproteínas de la superficie, G1 y G2.

Son susceptibles a los desinfectantes comunes y se lisan cuando son expuestos a detergentes. En solución, son lábiles a pH ácido (< 5,0), pero son relativamente estables a pH neutro. A temperaturas entre 4 °C y 22 °C, el virus puede mantenerse por varios días.

Se considera que todos los hantavirus derivan de un origen común y que han venido coevolucionando con las especies de roedores a las que infectan. Existe una buena correlación entre la filogenia viral y la filogenia de roedores. Los hantavirus asociados con las subfamilias de roedores *Murinae*, *Arvicolinae* y *Sigmodontinae* forman tres grupos filogenéticos distintos.

### Epidemiología

#### 1. Ciclo de transmisión

La infección crónica de un huésped roedor específico y la eliminación persistente del virus en orina, heces y saliva de este huésped es la clave de la persistencia de los hantavirus en las poblaciones de reservorios. La transmisión horizontal entre los animales adultos es la vía principal de perpetuación de los virus en la naturaleza.

La infección humana es el resultado de la exposición a roedores crónicamente infectados y se considera que ocurre principalmente por vía inhalatoria.

La mayoría de las epidemias ocurren en presencia de altas densidades de roedores con una relativamente alta tasa de infección.

#### 2. Distribución geográfica

La distribución geográfica de los virus está relacionada con la distribución de las especies que actúan como reservorios.

Las enfermedades causadas por los virus asociados con las ratas y ratones del Viejo Mundo (subfamilia *Murinae*) se reportan fundamentalmente en Asia, donde el virus Hantaan es el más importante, provocando FHSR severas.

En los Balcanes, el virus Dobrava es el agente que provoca también FHSR severas. El virus Seoul tiene una distribución mundial en relación a la de su reservorio, *R. norvegicus*. Se asoció a FHSR moderada en Corea, Rusia y China.

No existe una clara explicación para el infrecuente diagnóstico de FHSR en las otras áreas del mundo. Se han reportado brotes de enfermedad asociados a colonias de ratas de laboratorio infectadas con virus Seoul en Bélgica, Reino Unido, Japón, China y Corea.

La subfamilia *Arvicolinae* está presente en el hemisferio norte, pero sólo especies de arvicolinos de Europa se han asociado con enfermedad humana. El virus Puumala está

\* Republicado de Temas de Zoonosis II. Roberto Cacchione, Ricardo Durlach, Oscar Larghi Eds. Buenos Aires. Asociación Argentina de Zoonosis; 2004.

asociado con la nefropatía epidémica, una forma relativamente leve de FHSR en Escandinavia, Europa Occidental y Rusia.

Ninguna de las otras variedades de hantavirus de arvicolininos en Europa, Asia y Norteamérica se han asociado con enfermedad humana.

Todos los virus que causan SPH están asociados con roedores de la subfamilia Sigmodontinae (ratas y ratones del Nuevo Mundo) y la enfermedad tiene amplia distribución en el continente americano.

## Diferencias clínicas y epidemiológicas reportadas entre los diferentes hantavirus del Nuevo Mundo.

Se han descrito algunas diferencias entre la clásica descripción del SPH asociado al VSN en otras regiones de las Américas o asociadas con algún hantavirus en particular. Estas diferencias incluyen la posibilidad de transmisión interhumana, la ocurrencia de enfermedad en niños, la presencia de altas tasas de seroprevalencia en algunas áreas de Sudamérica, el espectro clínico de la enfermedad y el grado de compromiso renal y de signos hemorrágicos.

### 1. Transmisión persona a persona

Hasta 1996, no se había documentado la transmisión persona a persona de los hantavirus con estudios amplios en este tema en Europa y Asia para los hantavirus del Viejo Mundo, y en los EE.UU. para el VSN. En 1995, un brote familiar de SPH en el sur de Argentina, llevó al descubrimiento del virus Andes. En un brote inusual de SPH nuevamente en El Bolsón, Bariloche 1996, se documenta por primera vez la transmisión interhumana. En otros brotes similares con presentación de casos en agrupamientos en Chile, Brasil y Argentina, se ha sospechado también esta posibilidad.

Este fenómeno no parece ser generalizado, ya que múltiples estudios no han mostrado evidencias de ocurrencia de transmisión interhumana. No se puede predecir si representa un evento aislado, de presentación muy infrecuente, o si podría ser un hecho más generalizado. Las evidencias existentes hasta el momento tienden a favorecer la primera hipótesis, pero sólo un cuidadoso seguimiento prospectivo de los casos en estudios integrados de carácter multidisciplinario (clínicos, epidemiológicos, ecológicos, virológicos y moleculares) podrá eventualmente ayudar a resolver este punto. De cualquier forma, este evento simple determina la necesidad de una estricta adherencia a las normas de bioseguridad cuando se asista a estos pacientes, incluyendo el uso adicional de protección respiratoria cuando se considere indicada.

### 2. Infección en niños

Para los Estados Unidos, donde la mayoría de las infecciones son causadas por el VSN, se han reportado porcentajes de entre 4,5-6,9% de niños menores de 17 años entre el total de los casos. El caso de menor edad registrado

tenía 4 años y presentó una enfermedad leve, que no reunió los requisitos de la definición de caso de SPH. En ese país, tanto el curso de la infección como las tasas de letalidad han sido similares a las descritas en los adultos.

Tanto la Argentina como Chile han registrado un mayor porcentaje de niños afectados. En nuestro país, se han reportado casos en niños en las 3 regiones endémicas identificadas. El registro oficial identificó un porcentaje del 8% de niños menores de 14 años y del 12% en menores de 12 años. El paciente de menor edad reconocido tenía 1 año, y tuvo una enfermedad leve, que no reunió la definición de caso de SPH. Como en los EE.UU., tanto el curso clínico como la letalidad fueron similares a los de los adultos.

Chile también reportó una proporción relativamente mayor de niños, con un porcentaje en menores de 17 años que fue del 15,2% en el brote de 1996.

Este porcentaje parece ser menor en los períodos endémicos.

### 3. Espectro clínico

Para el VSN, se considera que la mayoría de las infecciones resultan en enfermedad clínica. Durante el brote de 1993 y entre los convivientes de los casos de SPH, la búsqueda de infecciones subclínicas arrojó resultados negativos. Los estudios de seroprevalencia han demostrado porcentajes de infección bajos, de alrededor de 3%. Es aún difícil de determinar con certeza la tasa de letalidad, debido a que ha ido decreciendo desde más del 50% en 1993 al 30-40%, con un registro en 1997 del 20%.

En Paraguay y el norte de Argentina, se han reportado tasas de seroprevalencias de entre el 7 y el 21%, y en un estudio realizado en aborígenes que habitan el oeste de Paraguay y el noreste de Salta se han reportado prevalencias de anticuerpos tan altas como el 40%. Esto se ha considerado como una sugerencia de enfermedad más leve y de mayor porcentaje de infecciones subclínicas con hantavirus serológicamente asociados, pero menos patogénicos.

En las regiones central y sur de Argentina y en Chile se han registrado porcentajes de infecciones leves de entre el 11 y el 13%.

### 4. Hallazgos clínicos asociados con algunos hantavirus específicos del Nuevo Mundo

Bayou: en 3 casos de infecciones asociadas al virus Bayou, se refirió compromiso renal, que no requirió hemodiálisis. El compromiso renal fue severo en un paciente que murió y leve en los otros.

Black Creek Canal: En un caso la diferencia reportada incluyó también compromiso renal, que no requirió hemodiálisis y una moderada elevación de la creatinina.

Juquitiba: en un caso, las manifestaciones de la enfermedad fueron leves, pero con marcado vértigo.

Laguna Negra: la tasa de letalidad reportada para los casos confirmados en el primer brote fue del 9% pero, sin embargo, se consideró que sería mayor si se consideraban los casos confirmados y los presuntivos (29,4%).

Lechiguanas: en un estudio realizado en el INEVH en 30 casos, fue posible determinar parte del espectro clínico de las infecciones asociadas a este genotipo. Cuatro casos

tuvieron enfermedad leve, que duró aproximadamente una semana, caracterizada por fiebre, mialgias, cefaleas, náuseas y vómitos sin hallazgos significativos en el examen físico. Un caso que sobrevivió presentó fiebre, náuseas, vómitos y compromiso renal, que no requirió hemodiálisis. Un caso, que también sobrevivió, tuvo un síndrome febril, seguido de una encefalopatía caracterizada por confusión, excitación y convulsiones generalizadas. Estos casos, que representan el 20% de esta serie, no serían detectados por la definición de caso de SPH. Los 24 pacientes restantes (80%) reunieron la definición de caso de SPH, con la particularidad de que el 50% (12/24) tuvo compromiso renal, que no requirió hemodiálisis. En esta serie la letalidad total fue del 20% (6/30). Para los casos comprendidos dentro de la definición de caso de SPH la letalidad fue del 25%, siendo del 33% para los casos con compromiso renal y del 17% para los casos sin compromiso renal.

En el laboratorio clínico, todos los pacientes tuvieron trombocitopenia, con 54% que presentaron valores debajo de 50.000/mm<sup>3</sup> y 96% debajo de 100.000/mm<sup>3</sup>.

El hematocrito aumentado sólo se observó en el 28% de los pacientes. Los recuentos de glóbulos blancos menores a 4.000/mm<sup>3</sup> sólo se observaron en el 14%.

La ausencia de leucopenia en la fase prodrómica se considera un marcador útil para el diagnóstico diferencial con la FHA, que es endémica en esta región central.

Orán: este genotipo está asociado al SPH en el norte de Argentina. En diferentes reportes de casos procedentes de esta región el compromiso renal se refirió en el 50% de los casos. La tasa de letalidad reportada en la región fue de entre un 18 y un 40%.

Andes: en un grupo de pacientes se observó congestión conjuntival, eritema facial, congestión faríngea y petequias. También se reportó compromiso renal con al menos dos casos que requirieron hemodiálisis. La hemoconcentración sólo se observó en el 25% de los casos. También en al menos un caso se han referido hemorragias importantes.

## Conclusiones

La amplia distribución geográfica de los hantavirus, la capacidad de alguno de ellos de producir enfermedad severa, con altas tasas de letalidad en los seres humanos y los grandes avances tecnológicos abren hoy nuevos caminos para la investigación de estos agentes.

Existen pocos virus zoonóticos de animales silvestres que causen enfermedades en humanos que tengan tan amplia distribución geográfica, tal como la de los miembros de este género. La investigación integrada sobre estos agente permite augurar un futuro que puede traer múltiples nuevos descubrimientos en el tema.

## Bibliografía

1. Enria D, P Padula, E Segura, N Pini, A Edelstein, C Riva Posse, M Weissenbacher. 1996. Hantavirus Pulmonary Syndrome in Argentina. Possibility of Person to Person Transmission. *Medicina (Bs. Aires)* 56: 709-711.
2. Enria DA, AM Briggiler, N Pini, S Levis. 2001. Clinical Manifestations of New World hantaviruses. En: CS Schmaljohn and ST Nichol-Springer (Ed) *Hantaviruses, Current Topics in Microbiology and Immunology*, 256: 117-134.
3. Hantavirus en las Américas. 1999. Guía para la prevención, diagnóstico, tratamiento y control. OPS. Cuaderno técnico N° 47.
4. Johnson KJ. 2001. Hantaviruses: History and Overview in Hantaviruses. En: CS. Schmaljohn and ST Nichol-Springer (Ed) *Hantaviruses, Current Topics in Microbiology and Immunology*, 256: 1-14.
5. Levis S, S Morzunov, J Rowe, D Enria, N Pini, G Calderón, M Sabattini, S St Jeor. 1998. Genetic diversity and epidemiology of hantaviruses in Argentina. *J. Infect Dis.* 177: 529-38.
6. Manual of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome. 1999. En: Ho Wang Lee, Charles Calisher, Connie Schmaljohn (Ed) WHO Collaborating Center for Virus Reference and Research (Hantaviruses) Assan Institute for life Science-Seoul.
7. Peters CJ, JN Mills, C Spiropoulou y col. 1999. Hantavirus Infections. En: RL Guerrant, DH Walker, PF Weller (Ed) *Tropical Infectious Diseases, Principles, Pathogens and Practice*, 2: 1217-1235.
8. Pini NC, A Resa, G del J Laime, G Lerot, TG Ksiazek, S Levis, DA Enria. 1998. Hantavirus Infection in Children in Argentina. *Emerging Infectious Diseases*, 4: 85-87.
9. Pini N, S Levis, G Calderón, J Ramirez, D Barvo, E Lozano, C Ripoll, S St. Jeor, TG Ksiazek, RM Barquez, D Enria. 2003. Hantavirus Infection in Human and Rodents, Northwestern Argentina. *Emerging Infectious Diseases*, 9: 1070-1076.
10. Plyusnin A, SP Morzunov. 2001. Virus Evolution and Genetic Diversity of hantaviruses and their rodent hosts. En: CS. Schmaljohn and ST Nichol-Springer (Ed) *Hantaviruses, Current Topics in Microbiology and Immunology*, 256: 47-75.